

Die Synthese von β,β -Diaryl- α -Aminosäurehybriden zur Modifikation von Peptidhormonen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
LENNART NICKE, M. Sc.
aus Minden

Marburg an der Lahn, 2020

Erstgutachter: Prof. Dr. ARMIN GEYER
Zweitgutachter: Jun.-Prof. Dr. OLALLA VÁZQUEZ
Hochschulkennziffer: 1180

Dissertation eingereicht am: 21.07.2020; Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2020

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg als Dissertation angenommen am: 17.09.2020

Erstgutachter: Prof. Dr. ARMIN GEYER

Zweitgutachter: Jun.-Prof. Dr. OLALLA VÁZQUEZ

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2020

Hochschulkennziffer: 1180

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand von Januar 2016 bis Dezember 2019 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg.

Mein besonderer Dank gilt

Prof. Dr. ARMIN GEYER

für die große wissenschaftliche Freiheit bei der Bearbeitung dieser hochinteressanten Thematik sowie der Unterstützung in Zeiten, in der die Chemie nicht an erster Stelle stehen konnte.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Generierung eines synthetischen Zugangs zu α -Aminosäurehybriden, die aus codierten α -Aminosäuren gebildet wurden. Ausgehend von Alanin wurde durch die dirigierte C–H Aktivierung die β -Position sequentiell modifiziert, sodass neben einigen weiteren Derivaten, Hybride aus Tryptophan und Phenylalanin dargestellt werden konnten. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie wurde gezeigt, dass durch die β -Disubstitution konformationell organisierte Aminosäuren erhalten wurden, die eine präsynthetische Planung der räumlichen Orientierung der Substituenten zulassen. Ferner wurden neue Konzepte erarbeitet, die die Abspaltung amidbasierter, dirigierender Gruppen erlaubten. Die so generierten, nicht-planaren Amide konnten in Transamidierungsreaktionen eingesetzt und durch kristallographische und computerchemische Methoden charakterisiert werden. Weiterhin wurde durch die Remodellierung der Amidgeometrie eine effiziente, C-terminale Modifikation der Aminosäurehybride erzielt.

Es wurden die synthetischen Konzepte der C–H Aktivierung weiterentwickelt und die Chemie der amidbasierten, dirigierenden Gruppen überdacht, wodurch lagerbare Hybridaminosäuren in Gramm-Maßstäben für die automatisierte Synthese maßgeschneiderter Peptidhormone zugänglich gemacht wurden. So ist es gelungen, Sekundärstrukturen wie im Trp-cage, sowie biologische Wirkungen von ACTH- und kurzen Ghrelin-Peptiden, maßgeblich zu beeinflussen.

Einordnung der Signifikanz der Arbeit

Die gezielte Modifikation biologisch relevanter Peptide über die Grenzen codierter Aminosäuren hinaus ermöglicht die Entwicklung maßgeschneiderter Peptidmedikamente. Die effiziente, stereoselektive Darstellung unnatürlicher Bausteine für die Peptidsynthese ist für die *bottom-up*-Konzipierung neuer, wirksamer Peptide eine Voraussetzung und bedarf einer stetigen Weiterentwicklung zur Lösung organisch-chemischer Fragestellungen. Die in dieser Arbeit präsentierten Strategien ermöglichen die Darstellung unnatürlicher, β -verzweigter α -Aminosäuren in stereodivergenter und planbarer Art und Weise. Durch den Einsatz einer Palette an gezielt entworfenen, stereoisomeren Aminosäuren für die Synthese von Peptidliganden kann letztlich das Verständnis der Rezeptorinteraktion nach dem Struktur-Wirkungsprinzip vertieft werden.

Abstract

This work covers the development of a synthetic access to α -amino acid hybrids composed of encoded α -amino acids. The sequential modification of the β -position of alanine using directed C–H activation mainly gave rise to hybrids of tryptophan and phenylalanine, among other derivatives. The anti-periplanar χ -space arrangement of the amino acid hybrids was defined through β -disubstitution, which allowed the pre-synthetic spacial planning of substituent orientation. Furthermore, new concepts were introduced to enable the mild and selective cleavage of amide-based, C-terminal directing groups. Using this new method, non-planar amides could successfully be used in unusual transamidation reactions and were characterized by crystallographic and *in silico* methods. Moreover, the altered amide geometry facilitated the C-terminal derivatization of the α -amino acid hybrids.

In conclusion, the synthetic concepts of C–H activation were improved and the chemistry of amide-based directing groups was revisited to access gram-scale quantities of novel α -amino acid hybrids. These ready-to-use building blocks for automated peptide synthesis enabled the formation of tailored peptide hormones with distinct structural changes and unique biological profiles.

Significance statement

The targeted modification of biologically relevant peptides beyond the use of encoded amino acids facilitates the development of tailored peptide drugs. The efficient stereoselective formation of building blocks for peptide synthesis is a prerequisite for the *bottom-up* development of novel peptide therapeutics and continuously demands new synthetic approaches. The novel synthetic strategies presented herein access β -branched α -amino acids in a stereodivergent and programmable fashion. By doing so, stereoisomeric amino acids and peptide ligands thereof can be a valuable tool to understand receptor environments in a structure/activity relationship.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- **L. Nicke**, P. Horx, K. Harms, A. Geyer
Directed C(sp³)-H Arylation of Tryptophan: Transformation of the Directing Group into an Activated Amide
Chem. Sci. **2019**, *10*, 8634-8641. DOI: 10.1039/C9SC03440D.
- **L. Nicke**, R. Müller, A. Geyer, S. Els-Heindl
Side Chain Orientation of Tryptophan Analogues Determines Agonism and Inverse Agonism in Short Ghrelin Peptides
ChemMedChem **2019**, *14* (21), 1849-1855. DOI: 10.1002/cmdc.201900409.
- **L. Nicke**, P. Horx, R. Müller, S. Els-Heindl, A. Geyer
Tryptophan Analogues with Fixed Side Chain Orientation – Expanding the Scope
ChemBioChem **2020**, eingereichtes Manuskript.
- T. Schubert, **L. Nicke**, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Koehler, A. Huebner
ACTH-Derived Peptide Antagonists as an Alternative Treatment Strategy for Congenital Adrenal Hyperplasia
J. Endocrin. Soc. **2020**, *4*, A298-A299.

Teile dieser Arbeit wurden bereits bei den folgenden Veranstaltungen vorgestellt:

- L. Nicke, K. Harms, A. Geyer
Poster: „*Synthesis of Tryptophan-Derived α -Amino Acids via Directed C–H Activation*“
26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress **2017**, Regensburg.
- L. Nicke, P. Horx, A. Geyer
Vortrag: „*Gearing up for Binding: β,β -Diaryl- α -Amino Acids*“
Max-Bergmann-Kreis **2019**, Grundlsee.
- P. Horx, L. Nicke, A. Geyer
Vortrag: „*Enhanced Sampling of Peptide Hairpin Loops to Map out Unusual Folds and Functions*“
Gordon Research Conference: Chemistry and Biology of Peptides **2020**, Ventura, CA (USA).
- S. Els-Heindl, L. Nicke, A. Geyer und A. G. Beck-Sickinger
Vortrag: „*Side Chain Orientation of Tryptophan Analogues Determines Agonism and Inverse Agonism in Short Ghrelin Peptides*“
German Peptide Symposium **2019**, Köln.
- T. Schubert, L. Nicke, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Koehler, A. Huebner
Vortrag und Poster: „*Development of peptidomimetics as a novel treatment for congenital adrenal hyperplasia*“
40th International Meeting of the German Society for Cell Biology **2018**, Leipzig.
- T. Schubert, L. Nicke, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Koehler, A. Huebner
Poster: „*Peptide MC2R antagonists as a new potential therapy approach for congenital adrenal hyperplasia*“
62. Deutscher Kongress für Endokrinologie **2019**, Göttingen.
- T. Schubert, L. Nicke, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Koehler, A. Huebner
Vortrag: „*Peptide MC2R antagonists as a new potential therapeutic approach for congenital adrenal hyperplasia*“
58th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology **2019**, Wien.
- T. Schubert, L. Nicke, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Koehler, A. Huebner
Vortrag: „*Synthetic ACTH-derived peptides blocking ACTH action at the MC2R as competitive inhibitors*“
14. Deutsche Nebennieren-Konferenz **2020**, Leipzig.

If the answers to my problem would lie in my head, I would have found them by now.

RUSSELL BRAND

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Synthesen verzweigter α -Aminosäuren durch die dirigierte C-H Aktivierung	3
1.1.1	β -verzweigte Aminosäuren	3
1.1.2	Die γ -Modifikation β -verzweigter Aminosäuren	10
1.1.3	Die Abspaltung der dirigierenden Gruppen	12
1.1.4	Die C-H Aktivierung in der Peptidnaturstoffchemie	16
1.1.5	Die C-H Aktivierung auf Peptidebene	20
1.1.6	Konformationelle Aspekte von β -verzweigten Aminosäuren	22
1.2	Peptidhormone	24
1.2.1	Das Adrenocorticotrope Hormon	24
1.2.2	Das Ghrelin	25
1.2.3	Der Trp-cage	26
1.3	Nicht-planare, aktivierte Amide	28
1.3.1	Charakterisierung von Amidbindungen	28
1.3.2	Anwendung in der Peptidligation	29
2	Aufgabenstellung	31
3	Ergebnisse und Diskussion	33
3.1	Die Methoxyamid-dirigierte C-H Aktivierung	33
3.1.1	Die Darstellung der Substrate der C-H Aktivierung	34
3.1.2	Die C-H Aktivierung: Möglichkeiten und Grenzen	35
3.1.3	Die Struktur und Konformation der Derivate Yrf und Ysf	40
3.1.4	Die Folgereaktionen zum <i>building block</i>	42
3.2	Die 8AQ-dirigierte C-H Aktivierung	44
3.2.1	Alanin als universelle Ressource der C-H Aktivierung	44
3.2.2	Die β -Methylenmodifikation	48
3.2.2.1	Die Synthese der Derivate Wrf, Wsf und Wsy	48
3.2.2.2	Die β -Modifikation weiterer Aminosäuren	51

3.2.3	Der Weg zu SPPS-kompatiblen Bausteinen	56
3.2.3.1	Das Konzept der Amiddestabilisierung	56
3.2.3.2	<i>Proof-of-principle</i> : Destabilisierte 8AQ-Amide	58
3.2.3.3	Die Transferhydrierung mit Hilfe des HANTZSCH-Esters	60
3.2.3.4	Die Harnstoffaktivierung und die C-terminale Derivatisierung . . .	65
3.2.3.5	Die Synthese der SPPS-Bausteine auf einen Blick	70
3.2.3.6	Die Analyse der dargestellten Aktivamide	74
3.3	Die Peptidsynthese und Strukturaufklärung	78
3.3.1	ACTH-Peptide	78
3.3.1.1	Die Synthese und Strukturanalyse der ACTH-Peptide	78
3.3.1.2	Die biologische Stabilität und Tests der ACTH-Peptide	82
3.3.2	Ghrelin-Peptide	85
3.3.2.1	Die biologische Testung der kurzen Ghrelin-Peptide	85
3.3.2.2	Die Strukturanalyse der kurzen Ghrelin-Peptide	89
3.3.3	Trp-cages	94
3.3.3.1	Die Konzipierung neuer Bausteine	94
3.3.3.2	Die Strukturanalyse der Trp-cages	94
4	Zusammenfassung	100
5	Summary	103
6	Ausblick	105
7	Experimentalteil	108
7.1	Allgemeine Infomationen	108
7.2	Bausteinsynthesen	112
7.2.1	Methoxyamid-dirigierte C–H Aktivierung	112
7.2.2	8-Aminochinolin-dirigierte C–H Aktivierung	126
7.2.3	Andere Synthesewege	168
7.3	Peptidsynthesen	173
7.3.1	ACTH-Peptide	173
7.3.2	Enkephalin-Peptide	187
7.3.3	Trp-cages	189

7.3.4 Ghrelin-Peptide	199
8 Literaturverzeichnis	201
A Abkürzungsverzeichnis	221
B Abbildungsverzeichnis	226
C Schemenverzeichnis	228
D Tabellenverzeichnis	231
E Anhang	233
E.1 Chirale HPLC-Daten der Bausteine	233
E.2 Kristallstrukturdaten	236
E.3 Biologische Tests der ACTH-Antagonisten	248
F Danksagung	249
G Persönliche Informationen	254
H Erklärung	255

1 Einleitung

Praefatio. Seit der bahnbrechenden Entwicklung der Festphasenpeptidsynthese (*solid phase peptide synthesis* (SPPS)) durch R. BRUCE MERRIFIELD im Jahr 1963 sind die Grenzen zwischen der synthetischen, organischen Chemie und der Peptid- und Proteinbiochemie aufgehoben.^[1] Die Methode, die im Jahr 1984 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde,^[2] eröffnete die Möglichkeit der Synthese von biologisch relevanten Peptiden wie den Hormonen Angiotensin II und des bovinen Insulins.^[3,4] Ferner wurde die SPPS stetig weiter entwickelt, sodass auch unnatürliche, nicht-genetisch codierte α -Aminosäuren in Peptiden integriert werden können. Dies ermöglichte sowohl die Darstellung von pharmazeutisch relevanten Peptidmedikamente wie dem Somatostatin-analogen Octreotid^[5,6] als auch die Synthese peptidischer Naturstoffe wie Ecumicin.^[7]

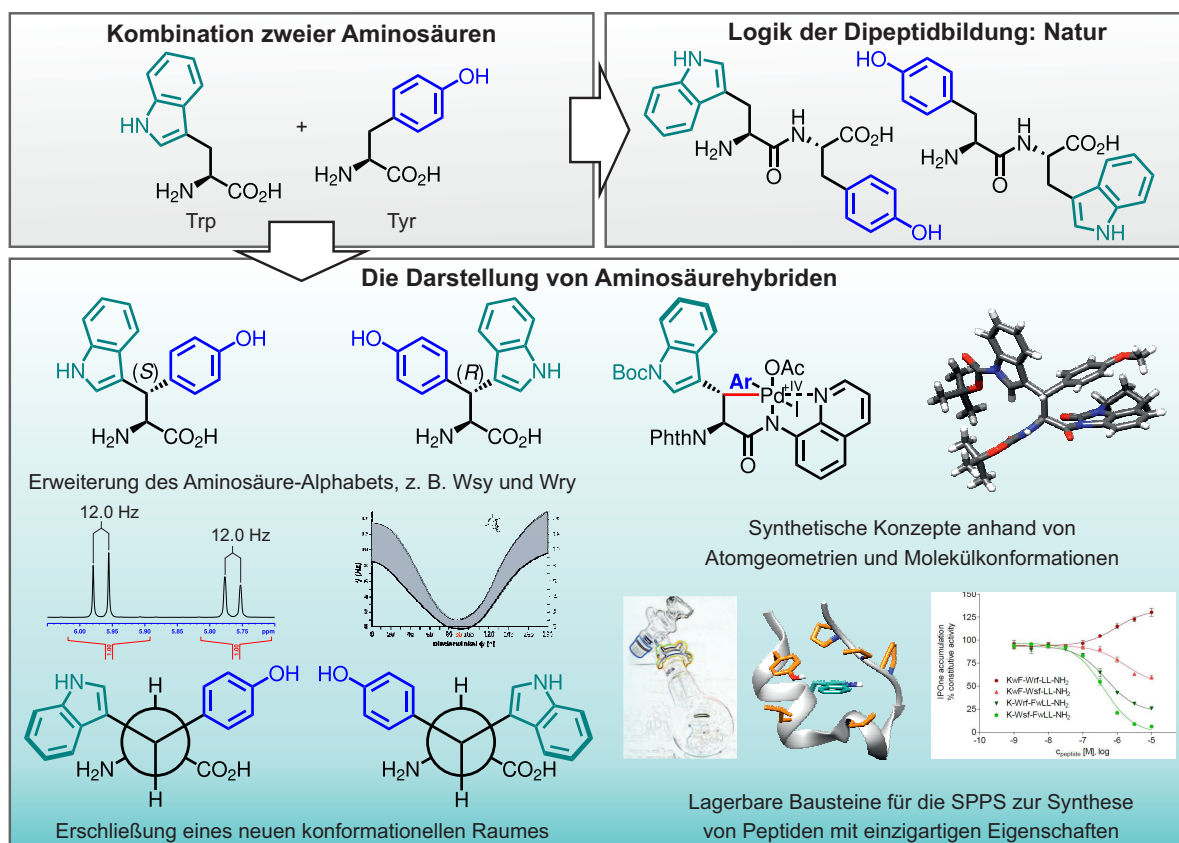


Abbildung 1.1: Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Methoden der organischen Synthese genutzt und erweitert, um einzigartige Hybride natürlicher Aminosäuren zu generieren. Durch das konformationelle Design der Aminosäurehybride strukturieren sie Peptidumgebungen auf neue Weise und bestimmen biologische Eigenschaften maßgeschneiderter Peptidhormone.^[8–13]

Spatium. Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die Synthese von Aminosäurehybriden, die aus natürlichen, codierten Aminosäuren gebildet werden. Eine logische Möglichkeit zur Verschmelzung zweier Aminosäuren besteht in der Verzweigung der β -Position, da diese Position in allen codierten Aminosäuren neben Glycin (nicht vorhanden) und Alanin (Wasserstoffatom-gesättigt) substituiert ist. Es werden β -verzweigte Aminosäuren erhalten, die mit Valin, Threonin und Isoleucin natürliche Vertreter besitzen. Da sich in den letzten Jahren die C–H Aktivierung als vielversprechende Möglichkeit herausgestellt hat, β -verzweigte Aminosäuren zu synthetisieren, wird der Rahmen dieser Einleitung hauptsächlich die Anwendung der C–H Aktivierung auf Aminosäure- und Peptidebene umfassen. Die Möglichkeiten der Synthese von β -verzweigten Aminosäuren sind damit zwar längst nicht ausgeschöpft,^[14–24] jedoch wurden sie bereits in den Masterarbeiten von KEVIN SEIPP^[10] und LENNART NICKE^[25] beleuchtet.

Nomenclatura. Die in der Arbeit vorgestellten Aminosäuren müssen eine Nomenklatur gemäß des Dreibuchstaben-Codes erhalten, damit sie ein Peptidregister erfüllen können und eine effiziente Kommunikation über die Bausteine und deren Peptide ermöglicht wird. Es wurde daher ein Konzept erarbeitet, das den Einbuchstaben-Code der codierten Aminosäuren mit dem Dreibuchstaben-Code für die synthetischen Aminosäuren vereint und Rücksicht auf die Stereokonfiguration der gebildeten Bausteine nimmt (Abbildung 1.2).

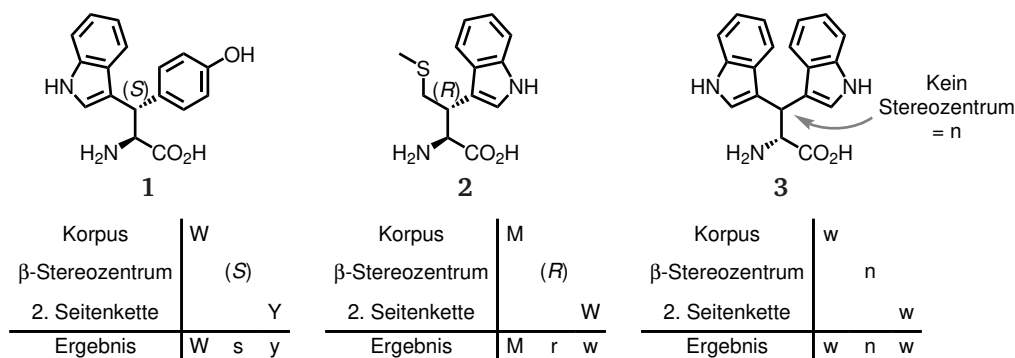


Abbildung 1.2: Die Systematik der Nomenklatur der Hybridamino-säuren ermöglicht eine eindeutige Benennung der Hybride aus natürlichen α -Aminosäuren. Der Dreibuchstaben-Code setzt sich aus dem Aminosäurekorpus zusammen, der die höchste Seitenkettenpriorität nach der CAHN-INGOLD-PRELOG-Konvention aufweist. L-Aminosäuren werden mit großen Buchstaben abgekürzt, D-Aminosäuren mit kleinen Buchstaben wie in Verbindung 3. Der zweite Buchstabe wird durch die Konfiguration des β -Stereozentrums definiert (R und S). Im Fall von symmetrischen Seitenketten wird der Buchstabe „n“ verwendet, da die β -Position hier nicht chiral ist. Der dritte Buchstabe definiert die Seitenkette der natürlichen Aminosäure der geringeren Priorität.^[26]

1.1 Synthesen verzweigter α -Aminosäuren durch die dirigierte C–H Aktivierung

1.1.1 β -verzweigte Aminosäuren

Die Einführung von C- und N-terminalen, dirigierenden Gruppen (DGs) durch DAUGULIS im Jahr 2005 ermöglichte die synthetische Adressierung anderweitig unreaktiver C(sp³)–H Bindungen.^[27] Das Konzept der Präkoordination von Übergangsmetallen zur Insertion in benachbarte C–H Bindungen und deren Funktionalisierung ist ein ökonomischer Prozess, da die Anzahl der Stufen an *functional group interconversions* (FGIs) reduziert wird. Die C–H Aktivierung gewinnt daher stetig an Bedeutung im Bereich der *green chemistry*.^[28] COREY *et al.* gelang es erstmals 2006 das Konzept der C-terminal dirigierte C–H Aktivierung zur Synthese modifizierter α -Aminosäuren anzuwenden,^[29] wodurch ein neuer Weg zur Synthese unnatürlicher Aminosäuren ausgehend vom *chiral pool* etabliert wurde. Die Abbildung 1.3 fasst die Entwicklung der Konzepte der C–H Aktivierung zusammen.

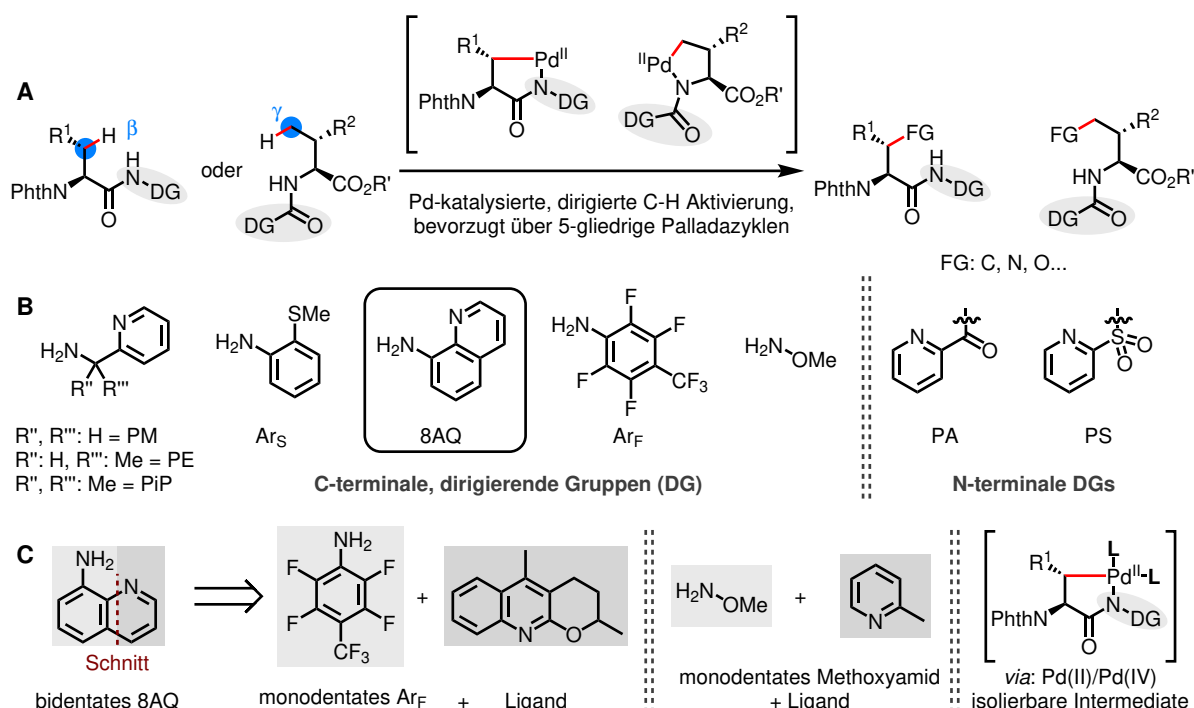
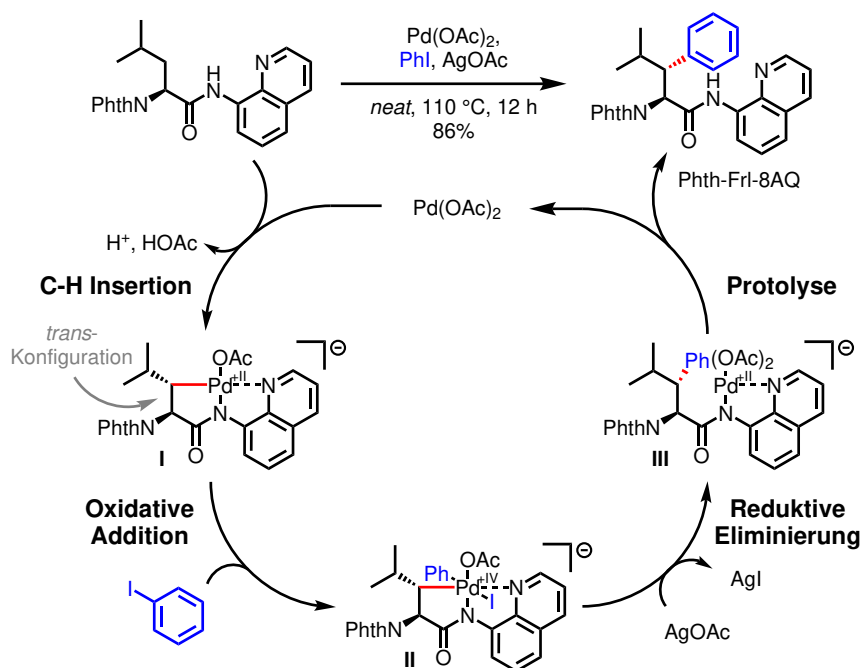


Abbildung 1.3: C–H Aktivierung im Überblick: Die C–H Funktionalisierung von α -Aminosäuren geschieht mit Hilfe von DGs, die sowohl für den C- als auch für den N-Terminus zur Verfügung stehen.^[30] Die bevorzugte Bildung fünfgliedriger Palladazyklen begünstigt für C-terminale DGs eine Funktionalisierung der β -Position und für N-terminale DGs eine Funktionalisierung der γ -Position (A). Teil B zeigt eine Auswahl dirigierender Gruppen,^[27,31–38] während C das Konzept der monodentaten, dirigierenden Amide vorstellt.^[39,40]

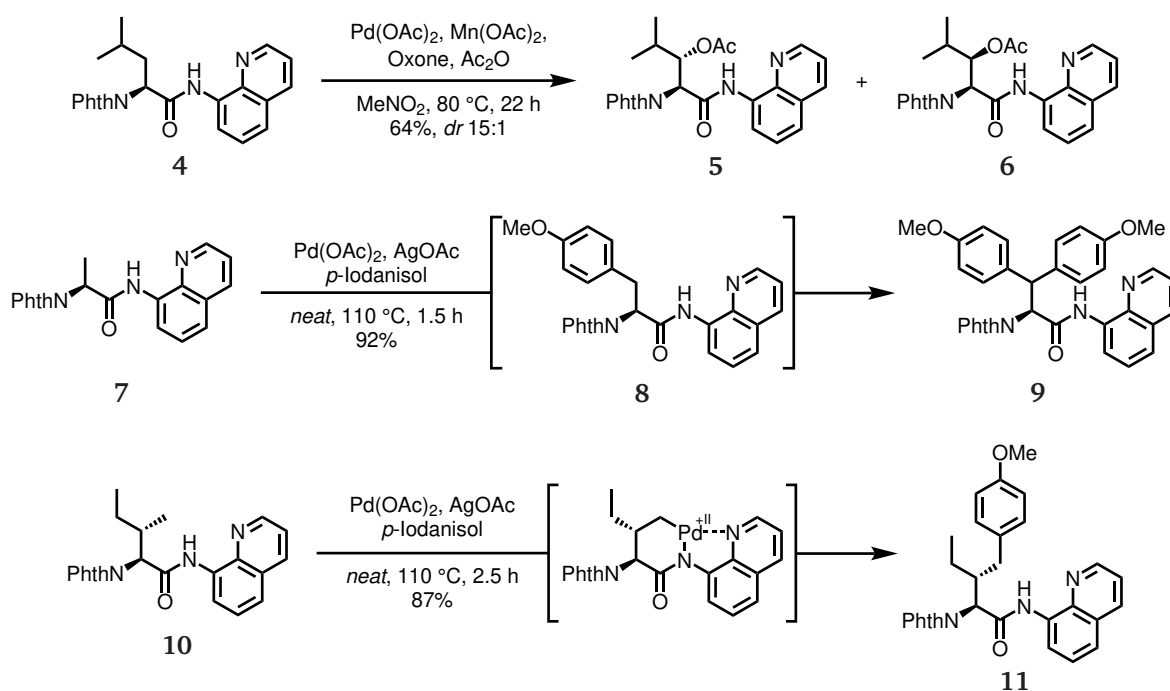
Die dirigierende Gruppe 8-Aminochinolin (8AQ) ist das Auxiliar, das seit Beginn der C–H Funktionalisierung auf Aminosäureebene die häufigste Verwendung findet.^[41] Da das 8AQ auch ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit ist, zeigt das folgende Schema 1.1 den Mechanismus der C–H Aktivierung der β -Position mit Hilfe von 8AQ als dirigierender Gruppe.



Schema 1.1: Der Mechanismus der dirigierten β -C–H Aktivierung anhand einer Reaktion von COREY *et al.* zeigt die Funktionalisierung von Phth-Leu-8AQ.^[29] Die Koordination des 8AQ-Restes an Palladium(II) begünstigt die Wechselwirkung des Metalls mit den C–H Bindungen der β -Position, sodass in einem *concerted metallation/deprotonation*-Prozess (CMD) eine Pd–C Bindung unter Abspaltung von Essigsäure generiert wird.^[42,43] Die N-terminale Phthaloyl-Schutzgruppe bietet hier die nötige sterische Spannung für eine effiziente Wechselwirkung der β -Position und des chelatisierten Pd(II).^[44–46] Der Ursprung der Diastereoselektivität der Reaktion liegt in der obligaten *trans*-Konfiguration des fünfgliedrigen Palladazyklus **I**. Durch die starke Koordination der bidentaten DG ist das Palladium im Intermediat **I** elektronenreich, sodass die oxidative Addition des Phenyljodids ermöglicht wird und die Pd(IV)-Spezies **II** gebildet wird. Dieses Intermediat zerfällt schnell unter der Knüpfung einer C–C Bindung in einer reduktiven Eliminierung und unter Abspaltung des Iodid-Liganden, der mit dem Silberacetat das schwerlösliche Silberiodid bildet. Das freigesetzte Äquivalent an Essigsäure protolysiert letztlich den Komplex **III**, sodass $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zurückgebildet wird und das Produkt Phth-Frl-8AQ entsteht.^[9,35,47,48]

Der plausible Mechanismus aus Schema 1.1 wird durch die Isolierung des Intermediats **I** unterstützt, der die *trans*-Anordnung des Pallada(II)zyklus zeigt.^[34,39,43] Wesentlich seltener ist die Isolierung von Pd(IV)-Spezies gelungen, jedoch schafften es DAUGULIS *et al.* im Jahr 2010, eine ana-

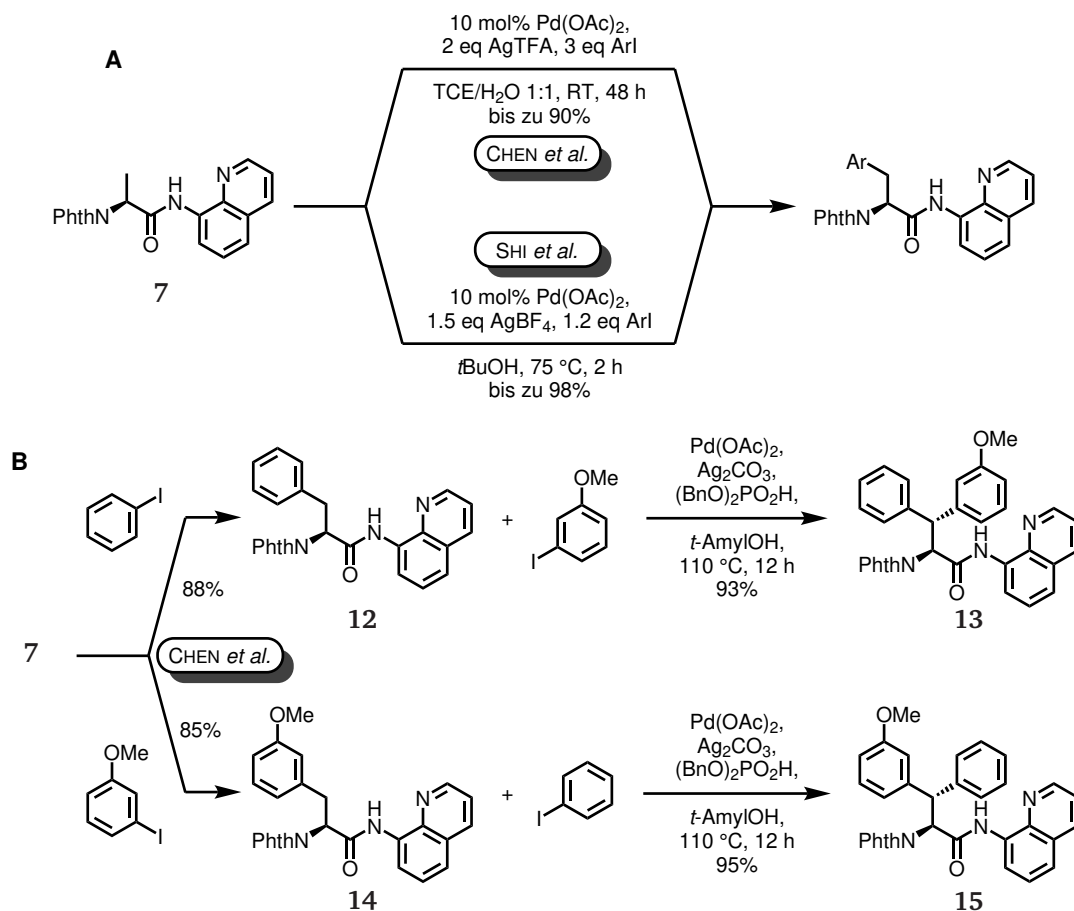
loge Verbindung von Komplex **II** zu isolieren.^[31] Die möglichen Nebenreaktionen sind eine β -H Eliminierung des Pd-Komplexes **I** unter Ausbildung von Pd(0), sowie die reduktive Eliminierung des Komplexes **II**, was zur Bildung eines β -Lactams führt.^[48–50] Neben der in Schema 1.1 gezeigten β -Arylierung von Leucin präsentierten COREY *et al.* weitere Transformationen, die konform mit der mechanistischen Hypothese sind (Schema 1.2).



Schema 1.2: Die Reaktionen nach COREY *et al.* legten den Grundstein für ein fundiertes Verständnis der Stereoselektivitäten der dirigierten C–H Aktivierung von α -Aminosäuren. Die dirigierte Acetoxylierung der β -Position in Verbindung **4** generierte die Diastereomere **5** und **6**. Das Alaninderivat **7** wurde in 92% Ausbeute mit 4-Iodanisol umgesetzt, jedoch konnte die Reaktion nicht auf der Stufe des Tyrosinderivats **8** gestoppt werden. Außerdem wurde beobachtet, dass bei sterischer Überfrachtung der β -Position, wie im Isoleucinderivat **10**, eine diastereoselektive Arylierung der γ -Position, durch die Bildung eines sechsgliedrigen Palladazyklus, stattfindet.^[29]

Die Erkenntnis, dass die Arylierung von Ala **7** nicht effizient gestoppt werden konnte, führte zur Entwicklung des Ar_S -Auxiliars durch DAUGULIS *et al.* (vgl. Abbildung 1.3), wodurch Monoarylierungen von Alanin zur Synthese von β -arylierten Aminosäuren möglich wurden.^[32] Ein entscheidender Schritt gelang den Gruppen CHEN *et al.* und SHI *et al.* unabhängig voneinander im Jahr 2014, die die Arylierung Alanins auch bei Dirigierung durch 8AQ auf der Stufe der monoarylierten α -Aminosäuren stoppen konnten (Schema 1.3).^[35,51] Dies ermöglichte das Konzept der sequentiellen, diastereoselektiven C–H Funktionalisierung von Alanin auch in der 8AQ-Chemie, das kurz

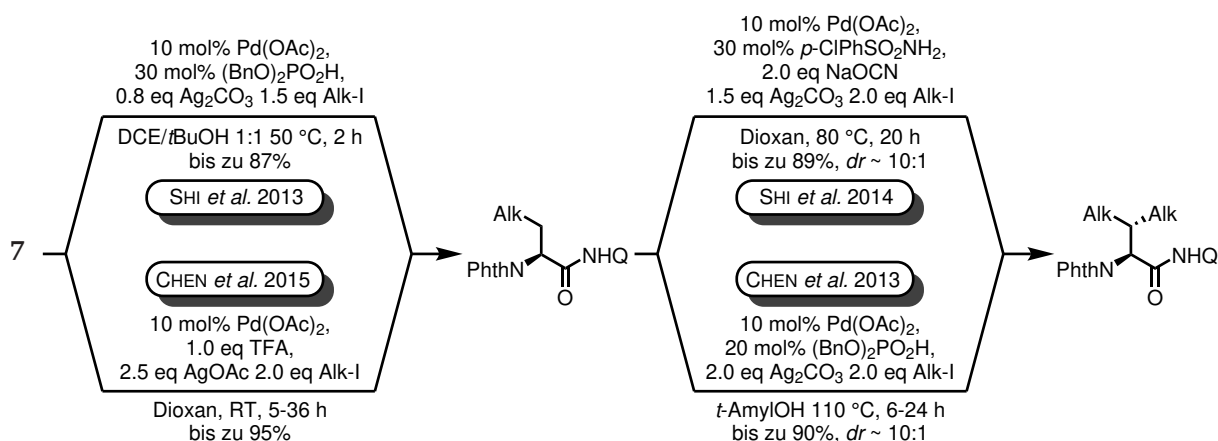
zuvor von YU *et al.* auf Basis des monodentaten Ar_F-Auxiliars unter Zusatz von exogenen Pyridinliganden geprägt wurde.^[39]



Schema 1.3: Die Monoarylierung von Alanin nach CHEN *et al.*^[35] und SHI *et al.*^[51] erfolgt in sehr hohen Ausbeuten und macht das Alaninderivat **7** zum geeigneten Ausgangsmaterial für die Synthese vieler, funktionalisierter α -Aminosäuren. Die Bedingungen nach CHEN *et al.* in **A** ermöglichen in einem biphasischen System mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan (TCE) und Wasser eine Arylierung bei Raumtemperatur in zwei Tagen Reaktionszeit. SHI *et al.* erreichen im organischen Lösungsmittel *t*BuOH bei 75 °C eine Funktionalisierung in zwei Stunden. Die Veröffentlichungen betonen die entscheidende Rolle des Silbersalzes auf die Selektivität der Reaktion. In Teil **B** zeigten CHEN *et al.* die hocheffiziente, sequentielle C–H Aktivierung zur Synthese der Diastereomere **13** und **15** ($dr > 30:1$ (Diastereomerenverhältnis)). Durch die Umkehr der Reihenfolge der Arylierungen ist es möglich, die Stereokonfiguration der β -Position zu bestimmen.

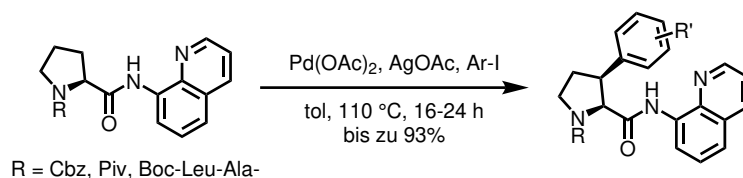
Beide Gruppen erreichten mit ihren jeweiligen Methoden hohe Ausbeuten. Die Reaktion zeigte in beiden Gruppen eine hohe Toleranz gegenüber synthetisch wertvollen funktionellen Gruppen wie Alkoholen, Phosphatestern, Zuckern, Halogeniden, Amiden und Pinakolboronaten.^[35,51] SHI *et al.* erwähnten, dass elektronenarme Aromaten längere Reaktionszeiten benötigten und *o*-substituierte

Aryliodide sehr herausfordernde Substrate darstellten.^[51] Neben den Arylierungen stellen auch die β -Alkylierung des Alanins **7** eine wertvolle Möglichkeit zur Synthese unnatürlicher α -Aminosäuren dar. Erneut sind die Gruppen um CHEN und SHI hervorzuheben, die ab 2013 verlässliche Methoden zur C–H Alkylierung präsentierten (Schema 1.4).^[52–55]



Schema 1.4: Die sequentielle Alkylierung von Alanin erfolgt nach CHEN *et al.* und SHI *et al.* in erneut hohen Ausbeuten. Durch den oft geringeren sterischen Anspruch und den flexibleren Charakter der Alkyl-erstsubstitution ist die sterische Spannung des *trans*-Palladazyklus **I** aus Schema 1.1 geringer, sodass ein schlechteres Diastereomerenverhältnis (*dr*) in der zweiten C–H Funktionalisierung auftritt.^[52–55] Mechanistisch wird ebenfalls von einer oxidativen Addition des Alkylhalogenids zur Bildung einer Pd(IV)-Spezies ausgegangen, die unter der reduktiven Eliminierung die C–C Bindung knüpft. Zur Diskussion steht ebenfalls ein radikalischer Pd(III)-Mechanismus.^[56]

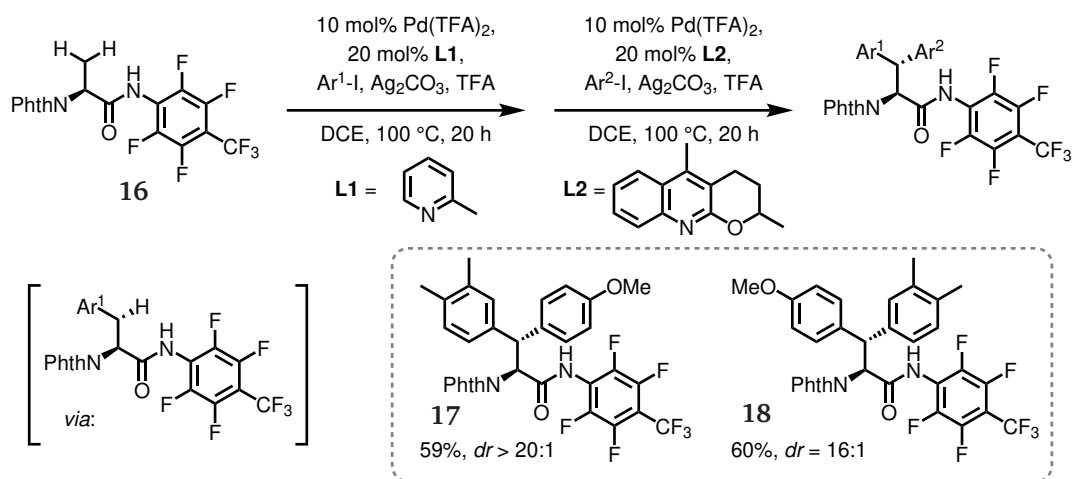
Weiterhin wurden Methoden zur Alkenylierung und Alkinylierung von Alanin und anderen Aminosäuren vorgestellt.^[57,58] Das Spektrum der C–H Funktionalisierung der natürlichen Aminosäuren wurde durch die Modifikation des Prolins komplettiert (Schema 1.5).



Schema 1.5: Die C–H Aktivierung von Prolinderivaten wurde in mehreren Gruppen erarbeitet. Die Reaktionsbedingungen ähneln sich, jedoch zeigte sich eine Tendenz zu temperaturstabilen Schutzgruppen am Pyrrolidinstickstoffatom. Boc- und Fmoc-geschützte Prolinderivate zeigten in der C–H Aktivierung geringere Umsätze und Ausbeuten.^[59–63] Toluol (tol).

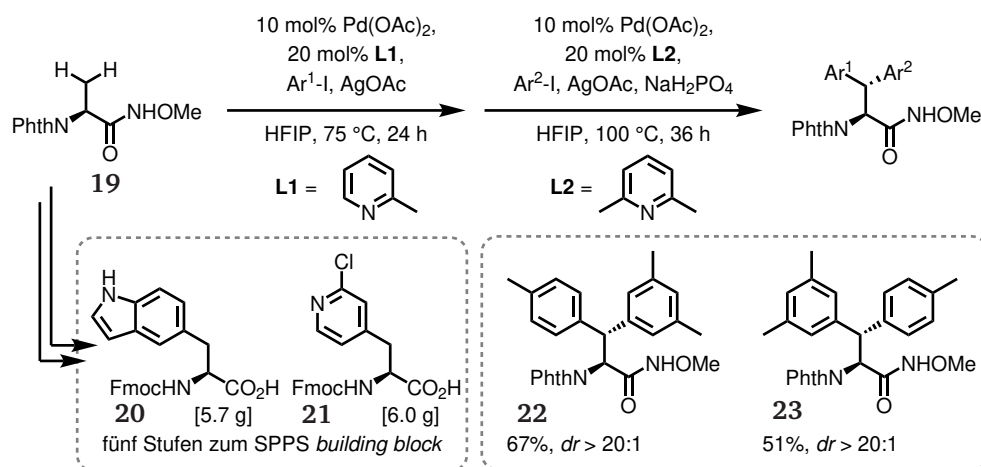
Die strukturverwandte Pyroglutaminsäure wurde bereits mit Hilfe der C–H Aktivierung modifi-

ziert.^[64] Darüber hinaus wurden Untersuchungen zum Einfluss der Ringgröße prolin- und pipecolinartiger Strukturen durchgeführt.^[65] Weitere Beiträge zur C–H Funktionalisierung Alanins wurden von der Arbeitsgruppe Yu *et al.* geliefert. In einem Verfahren gelang 2014 eine sequentielle *one-pot* C–H Funktionalisierung des Alanins **16** mit Hilfe des Ar_F-Auxiliars. Je nach Wahl des exogenen Pyridinliganden konnte die Monoarylierung Alanins oder die Methylenarylierung erfolgen (Schema 1.6).



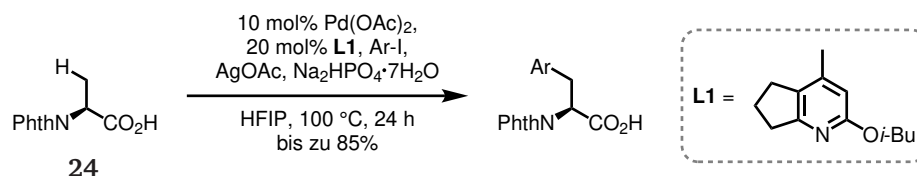
Schema 1.6: Die sequentielle Arylierung Alanins nach Yu *et al.* erfolgte mit Hilfe des Ar_F-Auxiliars. Verschiedene Pyridinliganden steuerten die Selektivität der Reaktion. Überdies konnten die Pd(II)-Intermediate beider C–H Funktionalisierungsstufen kristallisiert werden.^[39]

Ein ähnliches Verfahren wurde 2015 von YU *et al.* mit einem simpleren Hydroxamsäureester als DG präsentiert, was die Folgereaktionen vereinfachte (Schema 1.7).



Schema 1.7: Die sequentielle Arylierung Alanins nach YU *et al.* erfolgte mit Hilfe eines Hydroxamsäureesters als DG. Neben weiteren Anwendungen der Verbindungen zeigte YU die C–H Arylierung mit Heteroaromaten, die mit den Verbindungen **20** und **21** sogar zum Fmoc-Baustein umgesetzt wurden.^[40]

Im Jahr 2017 präsentierten YU *et al.* schließlich die C–H Funktionalisierung Alanins ohne die Installierung einer zusätzlichen DG. Es wurde lediglich das vorhandene Carboxylat genutzt, um die C–H Aktivierung zu dirigieren (Schema 1.8).



Schema 1.8: Die Arylierung Alanins nach YU *et al.* erfolgte mit Hilfe der Koordination von Pd(II) an die Carboxylfunktion der Aminosäure **24**. Die Effizienz der C–H Aktivierung wird erneut durch den exogenen Pyridinliganden erhöht, jedoch sind weitere C–H Funktionalisierungen der β -Position mit lediglich einer Carbonsäure als DG nicht zielführend. Nichtsdestotrotz gelangen YU *et al.* in weiteren drei Stufen zum Fmoc-geschützten SPPS-Baustein.^[66]

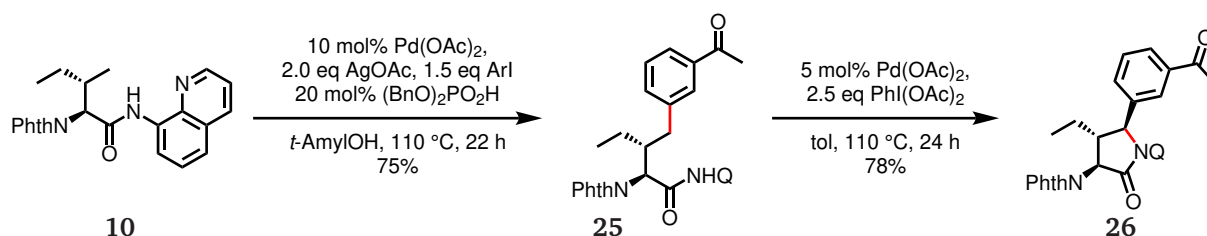
Weitere Methoden wurden zur β -Glycosylierung,^[67] β -Acetoxylierung,^[68] β -Silylierung^[69] und zur β -Alkoxy-carbonylierung^[70] von α -Aminosäuren entwickelt.

Es ist ersichtlich, dass mit der C–H Aktivierung eine Synthesestrategie für unnatürliche Aminosäuren erschaffen wurde. Trotz schlüssiger, mechanistischer Konzepte stehen allerdings weitere Fragen im Raum. Derzeit werden sowohl die Rolle von Additiven wie Silbersalzen in möglichen Ag–Pd-

Multimetallkomplexen diskutiert,^[71] als auch die Funktion etwaiger Säurezusätze.^[72,73] Ferner sind durch die Verwendung fluorierter Lösungsmittel bessere Ausbeuten und Selektivitäten erzielt worden, was weitere mechanistische Feinheiten vermuten lässt.^[74–76]

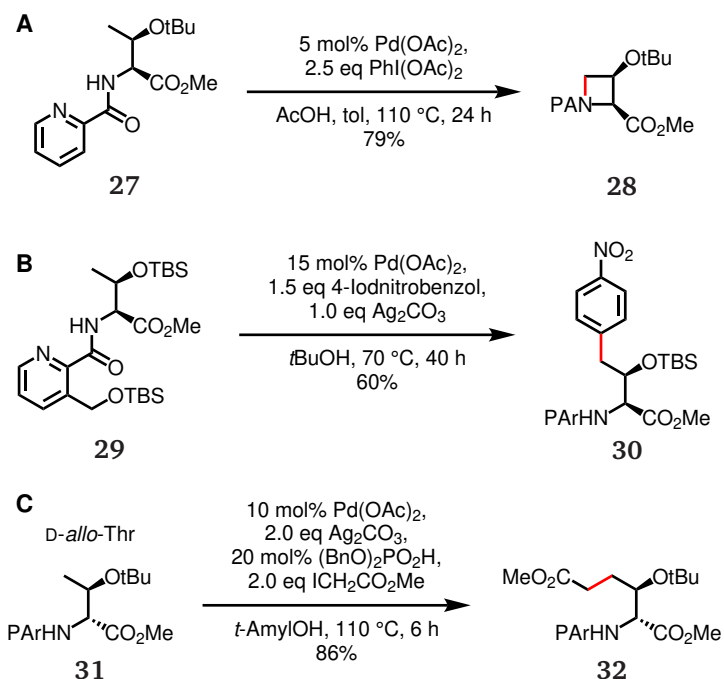
1.1.2 Die γ -Modifikation β -verzweigter Aminosäuren

Neben der häufig genutzten, C-terminal dirigierten C–H Funktionalisierung der β -Position, wurden eine Reihe von γ -Funktionalisierungen entwickelt. Diese finden oft mit Hilfe N-terminaler DGs statt, da bevorzugt ein fünfgliedriger Palladazyklus gebildet werden kann (s. Abbildung 1.3). Wenn jedoch die β -Position sterisch gehindert ist oder ein Heteroatom trägt, ist auch bei C-terminaler Direktion mit einer γ -Funktionalisierung zu rechnen.^[29,30] Dies wird in Schema 1.9 an der Funktionalisierung Isoleucins deutlich.



Schema 1.9: Die sequentielle C–H Funktionalisierung Isoleucins verdeutlicht die Systematik der C–H Funktionalisierung längerer Seitenketten wie des Isoleucins **10**. Durch die sterisch unzugängliche β -Position wird zunächst die γ -Position aryliert und im Anschluss unter der Bildung des Pyrrolidinons **26** diastereoselektiv aminiert.^[77]

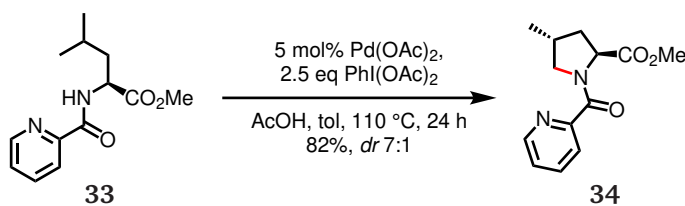
Ein weiteres, natürliches Substrat für die γ -C–H Funktionalisierung ist Threonin. Es wurde in einigen Reaktionen zu Verbindungen derivatisiert, die andernfalls nur über wesentlich umständlichere Methoden zugänglich wären (Schema 1.10).



Schema 1.10: Die Transformation von Threoninderivaten erfolgt mit *N*-terminalen DGs. In **A** ist eine C–H Aminierung gezeigt, in der das Azetidin **28** durch die Oxidation von einer γ -aktivierten Pd(II)- zur Pd(IV)-Spezies gebildet wird.^[78] In **B** ist das selbe Prinzip angewandt, jedoch erfolgt die oxidative Addition hier durch ein Aryliodid.^[79] In **C** wurde die γ -Funktionalisierung des *D*-*allo*-Threonins **31** mit Iodessigsäuremethylester in hohen Ausbeuten erzielt.^[80] Picolinamid (PA).

Die Lactambildung erfolgt durch die Oxidation von Pd(II) auf Pd(IV), was häufig durch den Einsatz hypervalenter Iodspezies gelingt, aber auch die Verwendung extrem elektronenarmer Arylhalogenide bevorzugt die reduktive Eliminierung unter C–N Bindungsbildung.^[50,81–83] In Schema 1.10 ist ersichtlich, dass die eigentlich leichtere γ -Arylierung in **B** schlechtere Ausbeuten liefert, als die anspruchsvolle Alkylierung in **C**, was vermutlich durch die günstigere Sterik des Palladazyklus in **C** zu erklären ist.

Sind jedoch die β - und γ -Position nicht zugänglich, so ist auch eine δ -Funktionalisierung möglich, wie es in Schema 1.11 am Leucinderivat **33** durchgeführt wurde.

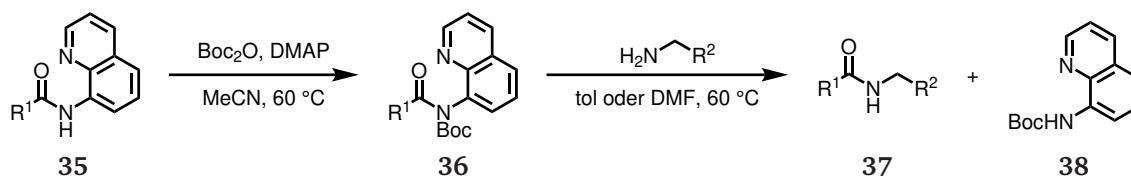


Schema 1.11: Die Darstellung des Prolinderivats **34** gelang ausgehend von Leucin in einer δ -C–H Funktionalisierung mit Hilfe der N-terminalen Picolinamid-DG. Auch hier ergibt sich ein akzeptabler *dr*, der durch Substituenteneffekte des intermediären sechsgliedrigen Palladazyklus zu erklären ist.^[78]

Ferner wurden Synthesen von γ -Alkylethern und -estern durch N-terminal dirigierte C–H Aktivierung vorgestellt.^[84,85]

1.1.3 Die Abspaltung der dirigierenden Gruppen

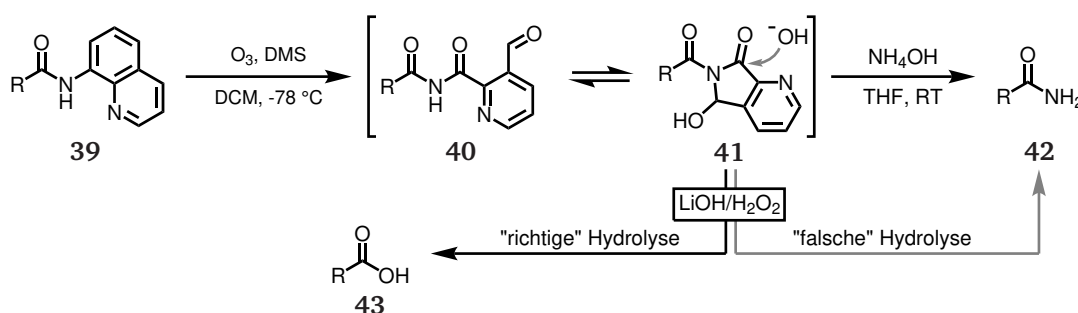
Die C–H Aktivierung stellt ein annähernd ideales Reaktionsszenario dar, bei dem unreaktive C–H Bindungen modifiziert werden können. Es werden sowohl die Anzahl für FGIs minimiert, als auch katalytische Prozesse ermöglicht. In der Praxis bestehen jedoch oft Nachteile durch die Einführung und Entfernung von dirigierenden Gruppen. Insbesondere die Abspaltung amidbasierter DGs hat sich historisch als schwierige Aufgabe erwiesen^[36,59,86,87] und erfordert stetig neue Strategien. In der Mehrzahl der Fälle bedarf es zur Abspaltung der amidbasierten DGs harsche Bedingungen, wie zum Beispiel stark saure,^[88–90] LEWIS-saure,^[32,69,91,92] stark basische,^[31,64,93] reduktive^[94,95] oder nitrosative Bedingungen.^[96] Weitere Veröffentlichungen bedienten sich der Ringöffnung eines Epoxids durch das jeweilige Amid mit folgender Tandem-Veresterung.^[97,98] Durch diese Reaktionsführungen werden jedoch nur selten sowohl die für die SPPS üblichen Schutzgruppen toleriert, als auch die Stereozentren der Aminosäuren erhalten. Aus diesem Grund hat es sich etabliert, durch weitere Substituenten an den dirigierenden Gruppen neue Reaktivitäten zu erzeugen, die eine erleichterte Abspaltung ermöglichen, wie im Fall des 5-Methoxy-8-Aminochinolin (MQ).^[77] Ferner werden durch neue Substituenten Nachbargruppeneffekte generiert, die der Abspaltung dienlich sind (vgl. Schema 1.10 B, S. 11 und Schema 1.18, S. 17).^[36,79] Nur selten wurden Nachbargruppeneffekte genutzt, die vom Molekülgerüst ausgingen.^[87] Weitere Beiträge sind im Folgenden gezeigt. Ein klassischer Weg zur Schwächung der Amidbindung ist die Boc-Aktivierung, wie sie in Schema 1.12 (S. 13) dargestellt ist.^[99]



Schema 1.12: Die Boc-Aktivierung von Amiden (35) zur Bildung von *N*-Acylcarbamaten (36) ermöglicht die Transamidierung ohne die Verwendung weiterer Reagenzien mit Hilfe von Aminen.^[99]

Die von VERHO *et al.* vorgestellte Methode transamidiert einfache Substrate in akzeptablen Ausbeuten. Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Boc-Aktivierung lediglich auf sterisch wenig gehinderten Aminosäuresubstraten erfolgen kann.^[35,100,101] In einigen Fällen sind zunächst Schritte erforderlich, die den sterischen Anspruch des Substrats senken.^[44]

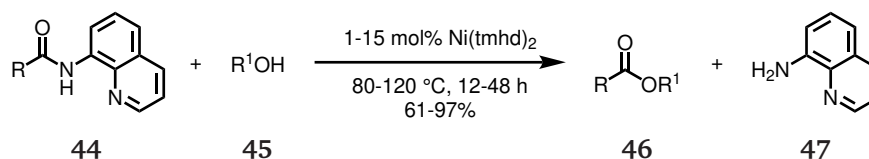
Ein neuer Weg zur Abspaltung des 8AQ ist MAULIDE *et al.* gelungen, die mit Hilfe einer Ozonolyse ein labiles Imidintermediat generierten (Schema 1.13).^[102]



Schema 1.13: Die 8AQ-Abspaltung nach MAULIDE *et al.* bedient sich der Ringfragmentierung des 8AQ, um ein labiles Imid zu bilden. Dieses kann im Folgeschritt hydrolysiert oder aminolysiert werden.^[102] Dimethylsulfid (DMS).

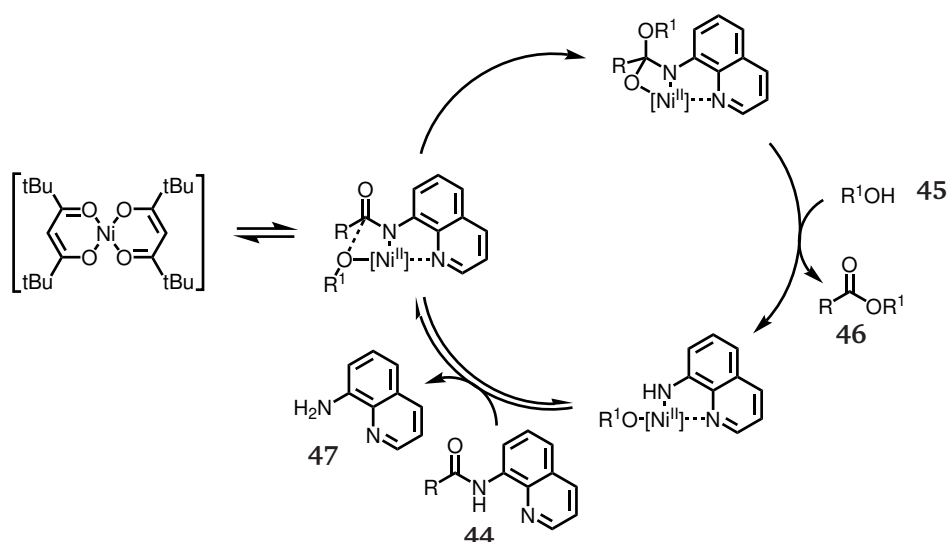
Nach MAULIDE *et al.* sind ausgehend von 8AQ-Amiden sowohl Carbonsäureamide als auch Carbonsäuren zu erhalten. Das labile Schlüsselintermediat 41 kann allerdings auf zwei verschiedene Weisen von einem Nucleophil angegriffen werden. Wenn das Nucleophil Ammoniak ist, ist das Produkt des Angriffs immer das Amid 42. Falls jedoch die Carbonsäure 43 gebildet werden soll, so wird das Amid 42 ebenfalls in Teilen erhalten, da der nucleophile Angriff hier nicht indifferent ist (graue Pfeile). Dieses Problem ist auch in anderen Arbeitsgruppen aufgetreten.^[64] Für die vorliegende Arbeit ist diese Sequenz aus zwei Gründen unvorteilhaft. Zum einen werden in aller Regel freie Carbonsäuren angestrebt, die der beschriebenen mechanistischen Problematik zum Trotz gebildet werden müssen, zum anderen ist die Stabilität von Indolen wie in Tryptophan gegenüber Ozon fraglich, da auf diese Weise Kynureninderivate erzeugt werden.^[103]

OHSHIMA *et al.* präsentierten 2017 eine Methode zur Nickel-katalysierten Alkoholyse von 8AQ-Amiden, die in Schema 1.14 dargestellt ist.^[104]



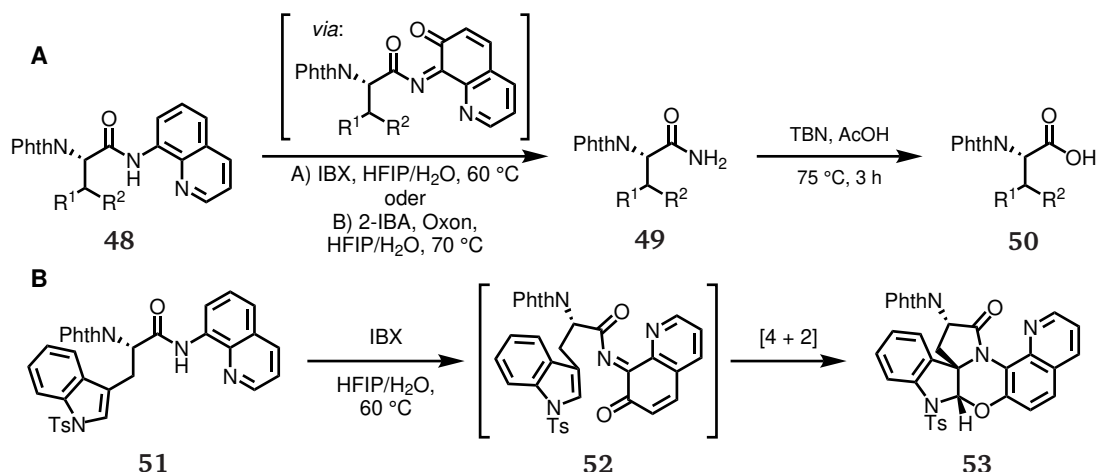
Schema 1.14: Die 8AQ-Abspaltung nach OHSHIMA *et al.* nutzt die Koordination des 8AQ-Amids an einen Ni(II)-Katalysator, der die Alkoholyse des stabilen Amids beschleunigt und Ester generiert. Die Methode beschränkt sich allerdings auf diverse Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste, in der α -verzweigte Verbindungen eine Ausnahme darstellen.^[104] 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat (tmhd).

Der mechanistische Vorschlag, der in der Publikation vorgestellt wird, ist in Schema 1.15 dargestellt.



Schema 1.15: Der Mechanismus der Ni-katalysierten Alkoholyse von 8AQ-Amiden beginnt mit der Koordination des Katalysators durch das 8AQ-Amid. Hierdurch wird ein Alkoholrest in der Nähe des Amids fixiert und kann auf das Carbonylkohlenstoffatom übertragen werden. Nach einer Reihe von Ligandenaustauschreaktionen wird der Ester freigesetzt und der Katalysator wird zurückgebildet.^[104]

Eine weitere Methode zur 8AQ-Abspaltung wurde durch CHEN *et al.* 2019 publiziert, die ähnlich zu MAULIDE *et al.*^[102] eine oxidative Spaltung ist. In dieser Methode wird 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) (oder katalytische Mengen 2-Iodbenzoesäure (IBA) und Oxon) verwendet, um das 8AQ zu einem hydrolyselabilen, *o*-chinoiden System zu oxidieren (Schema 1.16). Es ist zu erwähnen, dass diese Methode auf Basis von 8AQ-Aminosäureamiden optimiert wurde.^[105]

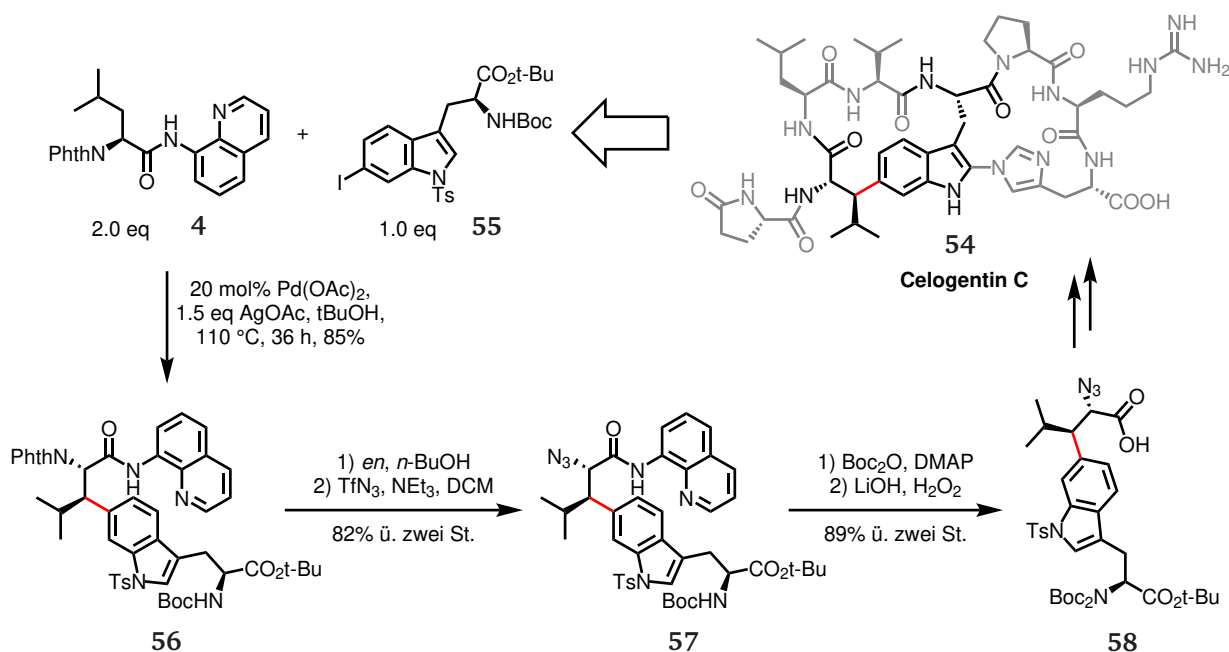


Schema 1.16: Die Abspaltung von 8AQ-Amiden nach CHEN *et al.* verwendet IBX zur Oxidation der *o*-Position des 8AQ. Es werden in **A** zunächst die terminalen Carboxamide (**49**) erhalten, die dann mit *tert*-Butylnitrit (TBN) zur Carbonsäure umgesetzt werden können. In **B** ist gezeigt, dass das Trp-Derivat **51** in einer [4+2]-Cycloaddition das *spiro*-Nebenprodukt **53** bildet und mit dieser Methode nicht zur gewünschten Carbonsäure umzusetzen ist.^[105]

Es ist ersichtlich, dass neben der C–H Aktivierung an sich auch die Verbesserung der Abspaltung dirigierender Gruppen Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Bisher muss der Experimentator zwischen Protokollen wählen, die nicht für alle synthetischen Probleme eine Lösung bieten. Viele Methoden wurden für sterisch ungehinderte oder wenig funktionalisierte Substrate entwickelt. Weiterhin werden oft α -chirale Verbindungen vernachlässigt, was den Bedarf an weiteren, milden Methoden zur Darstellung nützlicher Derivate mit wertvollen funktionellen Gruppen aufrecht erhält. Nicht zuletzt soll die vorliegende Arbeit hier einen Beitrag leisten.^[26]

1.1.4 Die C–H Aktivierung in der Peptidnaturstoffchemie

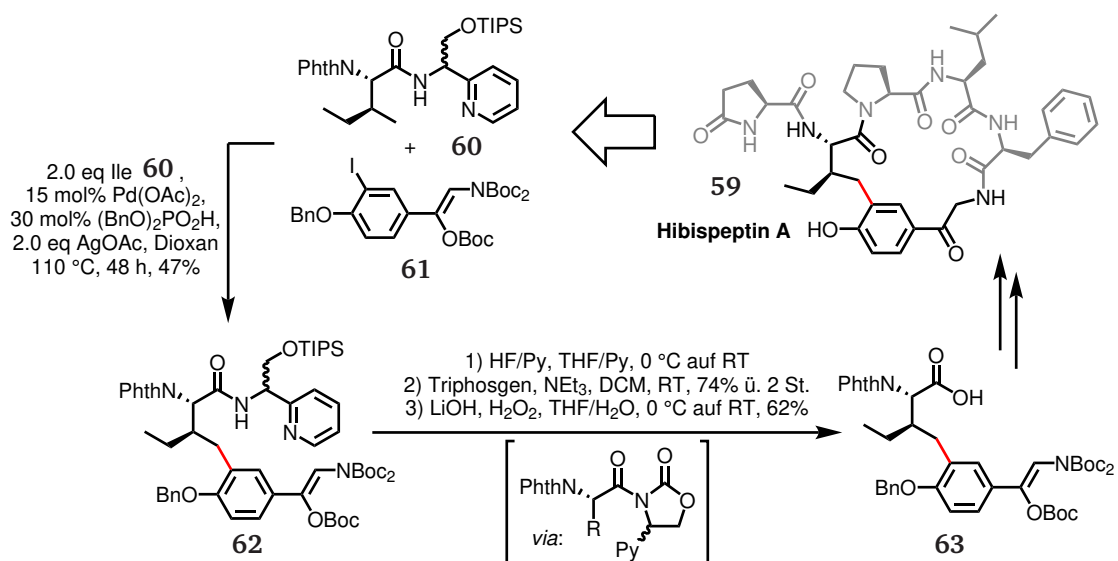
Die dirigierte C–H Aktivierung lässt oft eine effiziente Gerüstfunktionalisierung zu, jedoch bestehen Nachteile, die die Synthese von anwendungsbezogenen Bausteinen, Materialien und Naturstoffen beschränken. Der größte Nachteil besteht in der oft schwierigen Abspaltung der dirigierenden Gruppen, die nach der C–H Funktionalisierung keinen weiteren Zweck erfüllen und nicht in der Zielstruktur vorkommen. Dies ist der Hauptgrund, warum Amid-basierte DGs selten in der Synthese solcher Moleküle angewendet werden. Trotzdem gibt es einige Beispiele, die im folgenden beleuchtet werden. Einer der ersten peptidischen Naturstoffe, der über die C–H Funktionalisierung dargestellt werden konnte, war das Celogentin C (**54**), das in Schema 1.17 gezeigt ist.^[44]



Schema 1.17: Die Darstellung des Celogentin C erfolgt unter anderem durch die C–H Funktionalisierung Leucins, wodurch ein *cross-link* zu einem Trp-Rest des Moleküls generiert wird.^[44] Solche Peptidnaturstoffe werden in biologischen Systemen durch nicht-ribosomale Peptidsynthesen realisiert.^[106,107] Ethylendiamin (*en*).

Trotz der bioanalogen Synthesestrategie mündet die Darstellung des Bausteins **58** in einer langen Route zur Entfernung des 8AQ-Auxiliars, da die Amidbindung in Verbindung **56** nur schwer zu brechen ist. Die Amidaktivierung durch Boc₂O gelang aus sterischen Gründen erst in Verbindung **57**.

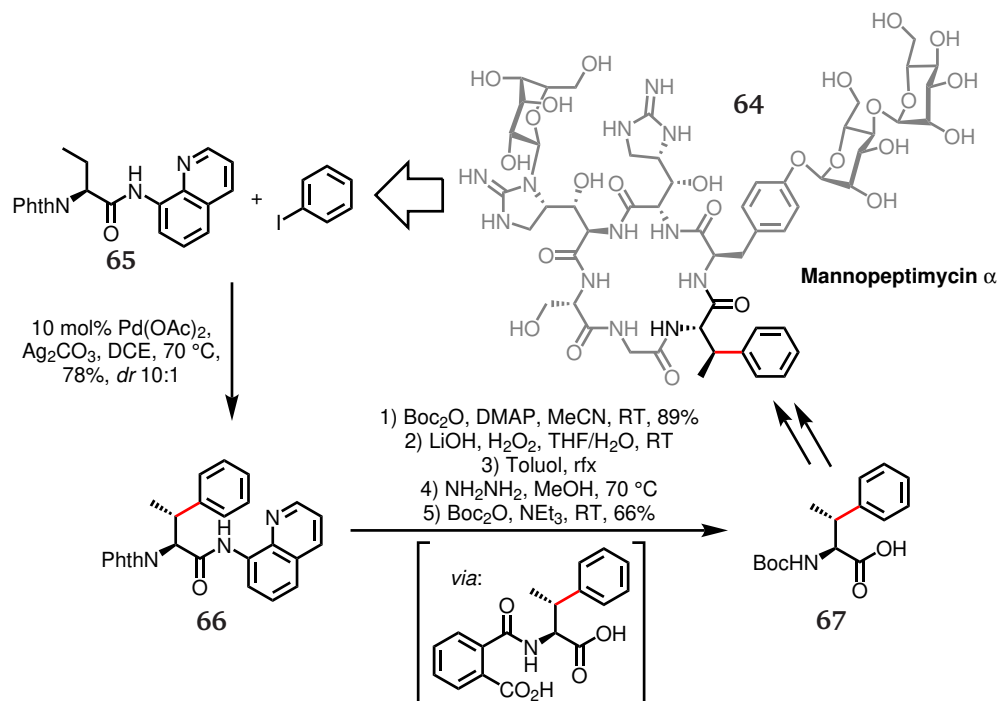
Ein weiteres Beispiel einer Peptidnaturstoffsynthese ist das Hibispeptin A (**59**), das 2014 durch CHEN *et al.* synthetisiert wurde (Schema 1.18).^[36]



Schema 1.18: Die Darstellung des Hibispeptin A wurde mit Hilfe einer C-terminalen, modifizierten 2-Pyridylethylamin-DG (PE) ermöglicht. Nach der C–H Aktivierung des Isoleucin-Bausteins **60** mit dem Arylhalogenid **61** wird die TIPS-Schutzgruppe entfernt und mit Triphosgen ein hydrolyselabiles Oxazolidinon gebildet.^[36]

Diese Naturstoffsynthese legte weiterhin den Grundstein für die β -Funktionalisierung Alanins mit sterisch gehinderten Aryliodiden.^[108]

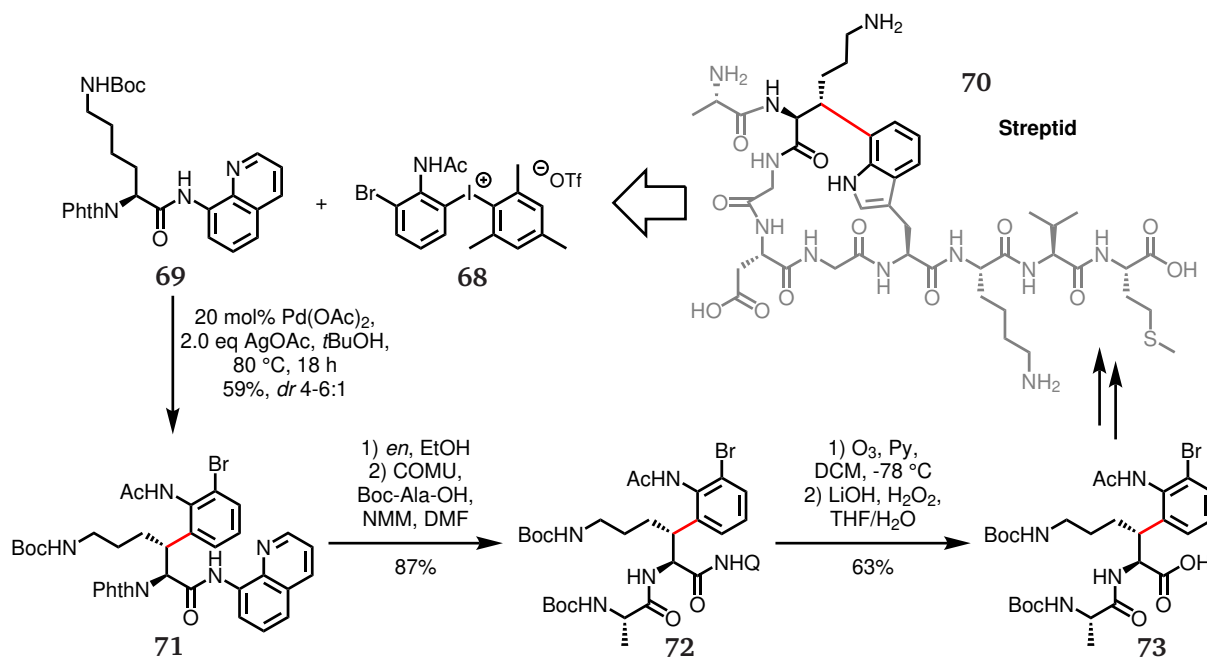
Die C–H Funktionalisierung wurde ebenfalls in der Totalsynthese von Mannopectimycin α (**64**) und β eingesetzt (Schema 1.19). In der Synthese des zyklischen Glykohepta-peptids wurde das Abu-Derivat **65** mit Hilfe der 8AQ-Dirigierung aryliert.^[100]



Schema 1.19: Die Darstellung des Mannopectimycin α benötigte das Fragment **67**. Auch hier war eine umständliche Sequenz zur Abspaltung des Auxiliars von Nöten, in der zunächst eine Boc-Aktivierung des Amids in Verbindung **66** vorgenommen wurde. Das labile Imid wurde mit LiOH und H₂O₂ verseift, wodurch ebenfalls die Ringöffnung des Phthalimids geschah. Das Phthalimid wurde unter Hitze erneut zyklisiert, ehe es mit Hydrazin entfernt und das entstehende, freie Amin Boc-geschützt werden konnte.^[100]

Es ist an dieser Stelle zu bemerken, dass die Arylierung von Abu **65** einen schlechteren *dr* liefert, als es für Phe-Derivate wie **12** (Schema 1.3, Seite 6) üblich ist. Die Begründung liegt darin, dass die kleine Methylgruppe die Bildung eines *cis*-Palladazyklus ermöglicht, wobei ein größeres Phenylring lediglich eine *trans*-Anordnung zulässt.

Ein weiterer Bericht präsentiert im Jahr 2019 die Synthese des Streptids, ein zyklisches Peptid mit einer seltenen Verknüpfung zwischen der β -Position eines Lysins und der 7-Position eines Tryptophans. Diese Bindung wurde über eine dirigierte C–H Funktionalisierung mit dem *o*-substituierten Diaryliodoniums Salz **68** und dem Lysinderivat **69** aufgebaut (Schema 1.20).^[109]



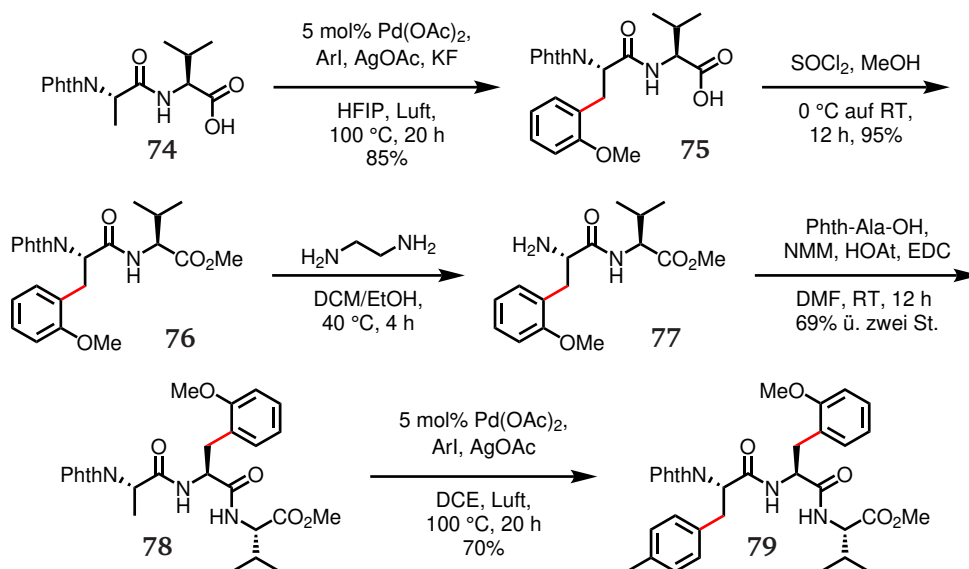
Schema 1.20: Die Darstellung des Streptids (**70**) überwindet eine anspruchsvolle C–H Funktionalisierung durch die Verwendung des Diaryliodoniums Salzes **68**. Das schwer trennbare Diastereomergemisch **71** konnte nach Phth-Entschüttung und Amid-Kupplung (Verbindung **72**) leicht getrennt werden und das Auxiliar wurde nach MAULIDE *et al.*^[102] abgespalten.^[109] (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminooxy)dimethylaminomorpholinocarbeniumhexafluorophosphat (COMU), *N*-Methylmorpholin (NMM).

Die Totalsynthese Streptids verwendet ein Diaryliodoniumsalz, welches in der C–H Funktionalisierung von Aminosäuren zuvor nicht eingesetzt wurde. SANFORD *et al.* zeigten, dass ein solches Salz ein starkes Oxidationsmittel für Pd(II) in der C–H Aktivierung darstellt.^[110,111] Die finale Zyklisierung des Streptids gelang mit Hilfe einer LAROCK-artigen Reaktion und bildete den Indolring der Tryptophans.

1.1.5 Die C–H Aktivierung auf Peptidebene

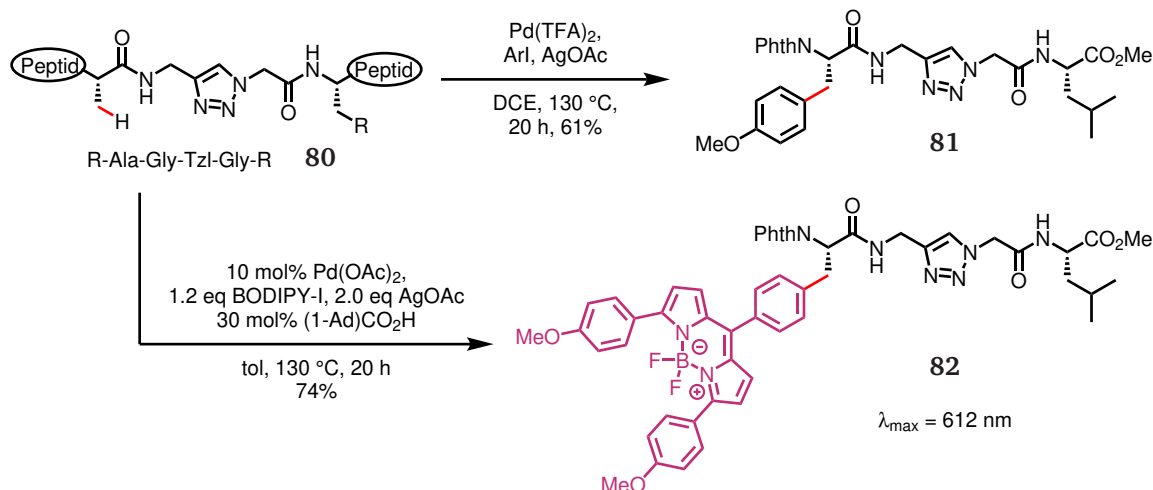
Neben der Baustein-orientierten C–H Aktivierung, gewinnt die C–H Funktionalisierung von Peptiden an Bedeutung.^[112,113] Dies bringt zum Einen den Vorteil einer diversitätsorientierten *late stage* Modifikation zum schnellen Aufbau von vielen Peptidderivaten mit sich,^[63,114] zum Anderen werden Probleme umgangen, die die Synthese modularer Fmoc-Bausteine behindern, wie mehrstufige Umschüttung oder Auxiliärabspaltung.^[115] Neben kleineren, unnatürlichen Peptiden,^[116–118] die durch C–H Aktivierung modifiziert wurden, liegt der Fokus vor allem auf Methoden zur Peptidmakrozyklisierung,^[119–122] Synthesen von gestapelten Peptiden,^[115,122–124] sowie der β -Funktionalisierung,^[125–128] die im Folgenden im Detail beleuchtet wird.

In Schema 1.21 ist die C–H Aktivierung von Di-, Tri- und Tetrapeptiden nach YU *et al.* dargestellt.^[125]



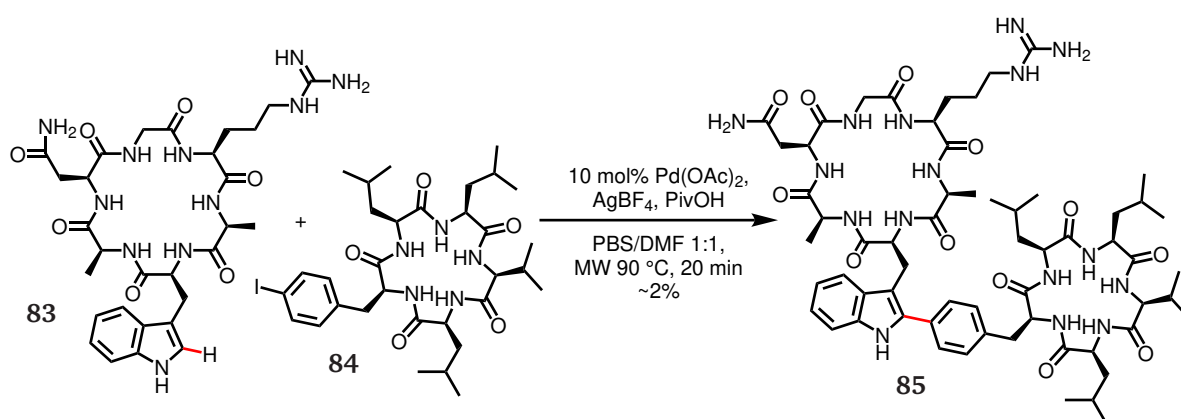
Schema 1.21: Die C–H Funktionalisierung von Di-, Tri- und Tetrapeptiden nach YU *et al.* erfolgt mit Hilfe einer Pd(II)-Komplexierung des Peptidrückgrats, sodass jeweils der N-terminale Phth-Ala-Rest modifiziert werden kann.^[125]

ACKERMANN *et al.* nutzten zur internen C–H Funktionalisierung ein Triazol-Amidisoster,^[127,128] das sowohl in biologisch aktiven Peptiden vorkommt,^[129–133] als auch in der C–H Aktivierung auf Bausteinebene bereits erfolgreich eingesetzt wurde (Schema 1.22).^[134]



Schema 1.22: Die C–H Funktionalisierung von Peptiden nach ACKERMANN *et al.* erfolgt mit Hilfe des Amidisosters Triazol (Tzl), das in das Peptidregister integriert ist und eine interne C–H Funktionalisierung ermöglicht. Es wurden sowohl diverse Arylhalogenide^[128] als auch BODIPY-Fluoreszenzfarbstoffe^[127] inkorporiert.

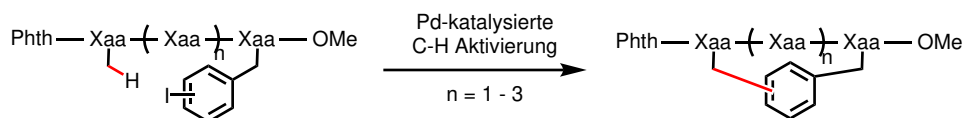
Im Jahr 2015 gelang LAVILLA *et al.* die Synthese neuartiger Peptidarchitekturen mit Hilfe der dirigierten C2–H Arylierung von Tryptophanresten, die neben gestapelten Peptiden ebenfalls das Konjugieren zweier Peptide ermöglichte, was in Schema 1.23 dargestellt ist.^[123]



Schema 1.23: Die C–H Funktionalisierung von Peptiden nach LAVILLA bedient sich der hohen Reaktivität der C2-Position des Indolrings im Tryptophan und ermöglicht den Aufbau von Peptidarchitekturen.^[123]

Zur Zyklisierung von Peptiden über die Seitenketten stellten 2017 ALBERICIO *et al.* und WANG *et al.*

unabhängig voneinander ein ähnliches System vor, das in Schema 1.24 abgebildet ist.^[115,122]



Schema 1.24: Die C–H Aktivierung nach ALBERICIO *et al.* und WANG *et al.* ermöglicht eine neue Art der Seitenkettenzyklisierung, die auf Tri- bis Pentapeptiden angewendet wurde. Diese neuartige Verbindung verspricht eine erhöhte Proteasestabilität und einen höheren *drug-like* Charakter der synthetischen Peptide.^[115,122]

1.1.6 Konformationelle Aspekte von β -verzweigten Aminosäuren

Ein zentraler Aspekt des Designs von Peptidliganden ist die Gestaltung von Peptidtopographien. Die Schwierigkeiten in der Charakterisierung zwischen einer Peptidligand/Rezeptor-Interaktion besteht in mehreren Faktoren. Kleine Peptide sind konformationell oft sehr flexibel, zudem ist unklar, ob die in Lösung vorherrschende Hauptkonformation derer entspricht, die die effizienteste Interaktion mit dem Rezeptor eingeht. Zusätzlich haben biologisch aktive Peptide oftmals mehrere Bereiche, die die Interaktionen mit dem Rezeptor steuern. Ebenfalls ist oft nicht bekannt, in welcher Weise die Interaktion des Liganden und dessen Rezeptor die Konformation beider Komponenten verändert (*induced fit* Theorie^[135]). Für die Entwicklung von maßgeschneiderten Peptidliganden ist daher ein Wissen über die Molekültopologie, Konformation und Dynamik unabdingbar.^[136] Um eine Interaktion zwischen Peptidliganden und deren Rezeptoren zu studieren, haben sich mehrere Konzepte der Peptidmodifikation etabliert. Hier sind die Verkürzung biologisch aktiver Peptide bis zur minimalen Länge eines aktiven Peptidfragments,^[137] die Substitution von L- durch D-Aminosäuren, Alanin-scans zur Identifikation notwendiger Aminosäuren am Liganden und Rezeptor, Ringkontraktionen bei zyklischen Peptiden, N-Methylierungen und die Einführung von Amidisosteren zu nennen.^[136,138,139] Ein weiteres Werkzeug zur Modifikation von Primär- und Sekundärstrukturen besteht in der Einführung von β -verzweigten Aminosäuren, die durch den höheren Substitutionsgrad die annähernde Kontrolle des χ -Raumes ermöglichen^[140] und dementsprechend Einsichten der Struktur-Aktivitätsbeziehung von Peptidhormonen ermöglichen.^[11,136,141,142]

Die Konformation β -verzweigter Aminosäuren ist in Abbildung 1.4 dargestellt.

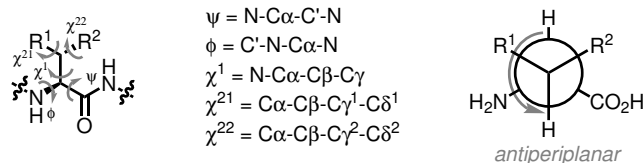


Abbildung 1.4: Die Konformation β -verzweigter Aminosäuren ist im Allgemeinen wesentlich eingeschränkter als die der β -monosubstituierten Aminosäuren. Diese haben drei Hauptkonformere (*gauche*+, *gauche*- und *trans*/antiperiplanar), die in aller Regel in einem schnellen Austausch miteinander liegen. β -verzweigte Aminosäuren hingegen populieren häufig nur die antiperiplanare Konformation.^[140]

Die Verzweigung von Aminosäuren bietet daher die Möglichkeit gezielt funktionelle Gruppen in einer gewünschten Ausrichtung zu exponieren. Dies könnte besonders mit aromatischen Substituenten von Interesse sein, um zum Beispiel π - π - oder π -Kationwechselwirkungen zu kontrollieren.^[143–145]

1.2 Peptidhormone

1.2.1 Das Adrenocorticotrope Hormon

Das adrenocorticotrope Hormon ACTH ist ein Peptidhormon, das in der Hypophyse in Folge einer Stressreaktion, initiiert durch den Hypothalamus und dessen *Corticotropine-releasing hormone* (CRH), verstärkt ausgeschüttet wird. Das ACTH ist ein Fragment des Proopiomelanocortin (POMC), einem Protein bestehend aus 266 Aminosäuren. Es handelt sich beim ACTH um ein 39mer-Peptid, das in der Nebenniere an den Melanocortin-2 Rezeptor (MC2R) bindet, um die Ausschüttung von Steroidhormonen und das Wachstum der Nebenniere zu regulieren.^[146] Der Stammbaum des ACTH ist in Abbildung 1.5 dargestellt.

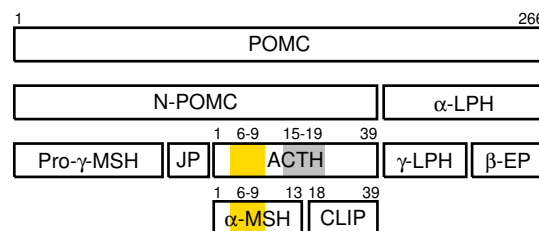


Abbildung 1.5: Ausgehend von POMC werden zunächst die Fragmente des N-terminalen POMC und α -Lipotropin (α -LPH) gebildet. Ein Fragment des N-terminalen POMC wird zu Synthese des ACTH verwendet. Dieses wiederum kann erneut geschnitten werden, um das α -Melanotropin (α -MSH) und *Corticotropin-like intermediate peptide* (CLIP) zu bilden.^[146] Der gelb gekennzeichnete Bereich bildet die „message“-Sequenz nach SCHWYZER ab, grau gekennzeichnet ist die „address“-Sequenz (s. Abbildung 1.6).^[137,147,148] α -LPH, γ -Melanotropin (γ -MSH), *joining peptide* (JP), γ -Lipotropin (γ -LPH), β -Endorphin (β -EP).

Das ACTH ist involviert in der Pathogenese der angeborenen Nebennierenhyperplasie (CAH). Durch den 21-Hydroxylasemangel in dieser autosomal rezessiv vererbten Krankheit ist die Regulation des Steroidhaushalts gestört, sodass vermehrt ACTH gebildet wird und die Synthese adrenaler Androgene stimuliert wird.^[146,149] Der Rezeptor des ACTH ist der MC2R, der in einem Komplex mit dem *melanocortin receptor accessory protein* (MRAP) vorliegt.^[149,150] 1977 haben die Untersuchungen SCHWYZERS zur Formulierung des gleichnamigen Modells^[137,147,148] geführt, in der die Aktivität des ACTH durch systematische Darstellung seiner Fragmente charakterisiert wurde (Abbildung 1.6).

Zur Darstellung peptidischer ACTH-Antagonisten wurde dieses Modell verwendet. Es bedient sich Peptiden mit intakter *address*-Sequenz und modifizierter *message*-Sequenz.^[151] Das Design der beiden Antagonisten GPS1573 (Nle-Pro-phe-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂) und

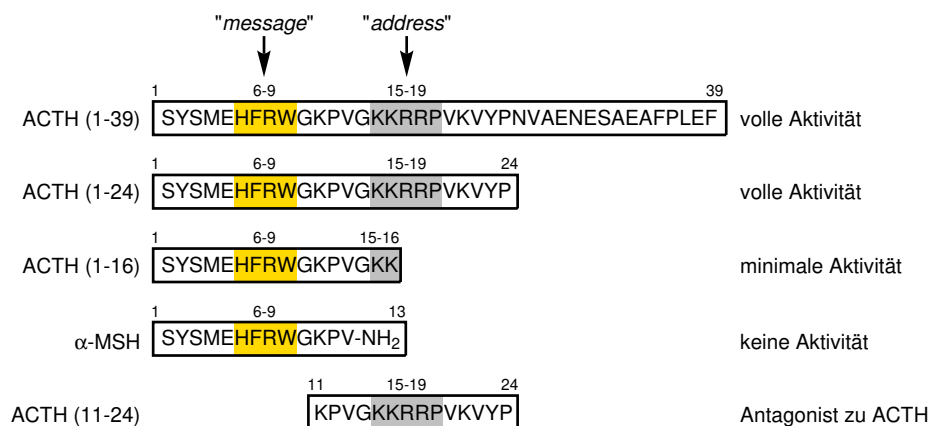


Abbildung 1.6: Das ACTH-Modell nach SCHWYZER zeigt, dass das Polypeptid aus zwei entscheidenden Bereichen besteht. Das ACTH (1-24) besitzt eine ebenso hohe biologische Aktivität wie das natürliche ACTH (1-39). Die biologische Aktivität wird minimal, wenn das grau hinterlegte KKRR(P)-Motiv durchtrennt wird, wie im Fall des ACTH (1-16). Diese Sequenz stellt die „address“-Sequenz dar, die zur Rezeptorerkennung nötig ist. Die gelb hinterlegte Sequenz ist hingegen die „message“-Sequenz, die die biologische Antwort hervorruft. Einfaches α-MSH beinhaltet zwar die message-Sequenz, kann aber den Rezeptor adressieren, während das ACTH-Fragment (11-24) als Antagonist wirkt.^[137,147,148]

GPS1574 (Nle-[Glu-phe-Arg-trp-Phe-Lys]-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂) bezieht sich auf einen potenten α-MSH-Antagonisten,^[152] nur mit hinzugefügter address-Sequenz. *In vivo* konnte das Verhalten der beiden potenten *in vitro* Antagonisten GPS1573 und GPS1574 nur teilweise reproduziert werden.^[153,154] Trotzdem sind besonders Modifikationen des hydrophoben Tryptophans erfolgversprechend.^[155] Darüber hinaus wurden ACTH-Peptide mittels NMR-Spektroskopie untersucht.^[156]

1.2.2 Das Ghrelin

Das Ghrelin (*Growth Hormone Release Inducing Peptide*) ist ein 28mer-Peptid mit immenser physiologischer Bedeutung. In der biologisch aktiven Form liegt es mit einer posttranslationalen Modifikation des Ser³ vor, das eine Octanoylacylierung trägt,^[157] die für die biologische Aktivität entscheidend ist.^[158,159] Es wird vermutet, dass die Octanoylierung eine Bedeutung in der Wechselwirkungen mit Membranen hat, um in Rezeptornähe die Konzentration des Ghrelins zu erhöhen.^[160,161] Das Ghrelin stammt vom Vorläufer Preproghrelin ab, das in Abbildung 1.7 dargestellt ist.

Das Ghrelin wird im Allgemeinen als das „Hungerhormon“ bezeichnet, da es im Magen gebildet wird und entscheidend bei der Steuerung des Appetits beteiligt ist. Es werden weitere Zusammen-

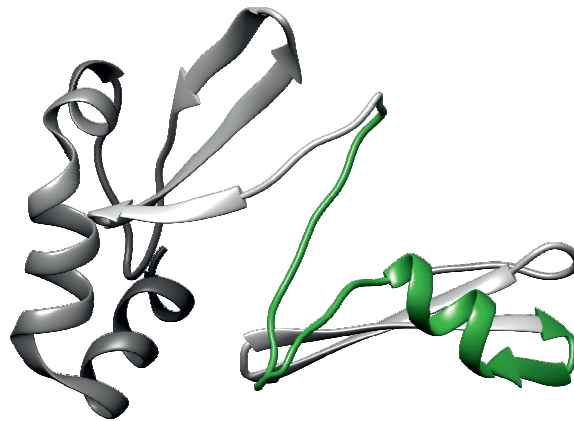


Abbildung 1.7: Die berechnete Struktur des Preproghrelins (PDB: 1P7X) postuliert das Protein mit 117 Aminosäuren sowohl mit helikalen, als auch mit Faltblatt-Anteilen. Der grün markierte Bereich ist das Ghrelin ($\text{GSS}^{\text{Oct}}\text{FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR}$), das in der Struktur des Preproghrelins die Aminosäuren 24-51 einnimmt.^[157] Aus Teilen des Preproghrelins wird das Molekül Obestatin hergestellt.^[162]

hänge mit Fettleibigkeit,^[163,164] Alkoholismus^[165] und der Energiehomöostase^[166] vermutet. Der Ghrelin-Rezeptor ist der *growth hormone secretagogue receptor* (GHSR), ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der hauptsächlich im Hypothalamus und in der Hypophyse lokalisiert ist.^[167,168] Es handelt sich beim GHSR um einen basal aktiven Rezeptor.^[167,169–171] Aus diesem Grund sind für Moleküle, die an den GHSR binden sowohl agonistische als auch invers agonistische Wirksamkeiten zu beobachten.^[172] Eventuelle therapeutische Bedeutung kommt den inversen Agonisten zu, die in der Appetitregulation Anwendung finden könnten. An dieser Stelle sind sowohl peptidische inverse Agonisten zu nennen (KwFwLL-NH_2 , abgeleitet von Substanz P^[169]),^[172] als auch *small molecule drugs* (PF-05190457),^[173,174] die als Therapeutika in Betracht gezogen werden. In den peptidischen, inversen Agonisten wurde unter Anderem 3,3-L-Diphenylalanin (Dip) eingebaut, was als Grundlage für den Einbau komplexerer Diarylaminosäuren herangezogen wurde.^[172]

1.2.3 Der Trp-cage

Der Trp-cage zählt im Entfernten zu den Peptidhormonen. Es handelt sich bei diesem 20mer-Peptid um die C-terminale Domäne des 39mer-Peptids Exendin-4, das aus dem Speichel der Gila-Krustenechse (*Heloderma suspectum*) isoliert wurde. Aufgrund der Ähnlichkeit zum *glucagon-like peptide 1* (GLP1) wird das Exendin-4 unter dem Namen *Exenatid* oder *Byetta*® als Antidiabetikum eingesetzt.^[175] Der Trp-cage dient oft als Modellverbindung zur Charakterisierung der Faltung. Da es sich um ein äußerst stabil gefaltetes Peptid handelt, wurde der Trp-cage häufig als Miniprotein bezeichnet. Die Struktur des Trp-cage ist in Abbildung 1.8 gezeigt.^[12]

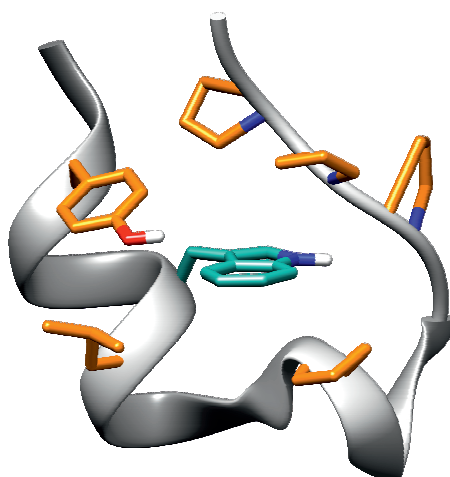


Abbildung 1.8: Der Trp-cage (PDB-Code: 2JOF) ist ein häufig studiertes Miniprotein mit der Primärstruktur NLYIQ WLKDG GPSSG RPPPS. Das Motiv des Trp-cage beinhaltet einen hydrophoben Cluster um das abgeschirmte Trp⁶ (petrol dargestellt) durch die in orange dargestellten Reste (Tyr³, Leu⁷, Pro¹², Pro¹⁷, Pro¹⁸ und Pro¹⁹). Weiterhin befindet sich eine Helix zwischen Leu² und Lys⁸.^[12] Der Schmelzpunkt des Peptids beträgt 42 °C in gepufferter, wässriger Lösung (pH = 7.0).^[176] Das zentrale Tryptophan bildet mit dem ϵ -NH eine Wasserstoffbrücke zur Arg¹⁶-Carbonylgruppe des Peptid-backbones aus (hier nicht dargestellt).^[177]

Der Trp-cage wurde gründlich durch ANDERSEN *et al.* mit Hilfe der NMR- und der CD-Spektroskopie studiert. Die 3D-Strukturen basieren im Wesentlichen auf NMR-Daten von Messungen in wässrigem Puffer sowie in wässrigem Puffer mit TFE-Zusätzen.^[176] Mittlerweile sind auch Kristallstrukturdaten des Trp-cage erhoben worden.^[178] Hervorzuheben ist die immense Bedeutung des zentralen Trp⁶-Restes, dessen Substitution durch andere Aminosäuren in aller Regel zum Verlust der Faltung führt.^[177,179] Lediglich eine Substitution von Trp⁶ durch L-1-Naphthylalanin (Nal) erhielt eine hohe Faltungspopulation des cage-Motivs laut der CSD-Werte,^[180] die von ANDERSEN *et al.* ermittelt wurden.^[177] Die Untersuchung weiterer Einflüsse auf den cage-fold ist seit der Veröffentlichung der grundlegenden Arbeiten ANDERSONS ohne Unterlass erfolgt.^[181–184]

1.3 Nicht-planare, aktivierte Amide

1.3.1 Charakterisierung von Amidbindungen

Die Amidbindung ist das vorherrschende Strukturmotiv in Peptiden und Proteinen. Nach dem allgemeinen Verständnis beruht die hohe Stabilität der Amidbindung auf einer effizienten Mesomerie des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms mit der benachbarten C=O-Doppelbindung.^[185] Dies äußert sich in einem partiellen Doppelbindungscharakter der C–N-Bindung. Im Folgenden werden die Parameter vorgestellt, die der Charakterisierung einer Amidbindung dienen, die entgegen der allgemeinen Vorstellung der Amidresonanz, Abweichungen von der Planarität quantifizieren können. Diese sind nach WINKLER und DUNITZ im Jahr 1971 gemäß der IUPAC-Konvention^[186] zur Nomenklatur von Biomolekülen entstanden (Abbildung 1.9).^[187,188]

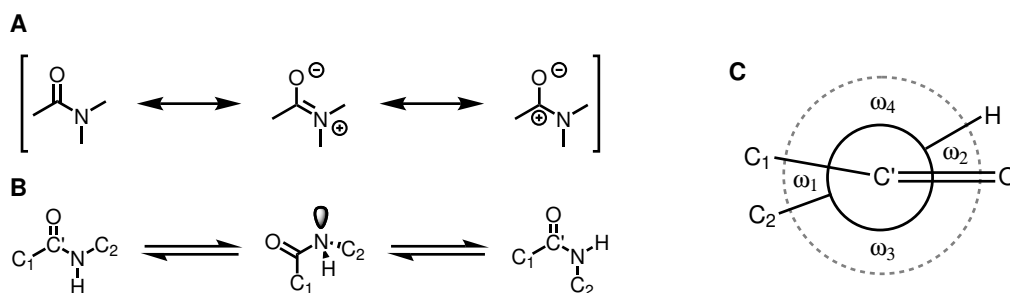


Abbildung 1.9: (A) Die typischen Resonanzstrukturen der Amidbindung verdeutlichen den partiellen Doppelbindungscharakter. (B) Die E/Z-Isomerisierung einer Peptidbindung verläuft über einen vermutlich mehr oder weniger pyramidalisierten Zustand am Stickstoffatom. (C) Amidbindungen werden mit Hilfe der Winkel ω beschrieben. Es ergibt sich in der Regel eine geringfügige Pyramidalisierung von C' und N, sowie eine Änderung der Bindungslängen C–N und C'=O je nach Effizienz der Orbitalüberlappung.^[187,188]

Nach Abbildung 1.9 gelten folgende Winkel:^[187]

$$\omega(\text{C}_1\text{C}'\text{NC}_2) = \omega_1 \quad (1.1)$$

$$\omega(\text{OC}'\text{NH}) = \omega_2 \quad (1.2)$$

$$\omega(\text{OC}'\text{NC}_2) = \omega_3 \quad (1.3)$$

$$\omega(\text{C}_1\text{C}'\text{NH}) = \omega_4 \quad (1.4)$$

Der Winkel $\omega(\text{ABCD})$ (ω_1) der Hauptkette ist konventionsgemäß positiv^[186] bei einer Rotation im Uhrzeigersinn. Ferner sind alle Winkel abhängig voneinander:

$$(\omega_1 + \omega_2) - (\omega_3 + \omega_4) = 0 \pmod{2\pi} \quad (1.5)$$

Es wird zur Berechnung der Pyramidalisierung des Stickstoff- und Kohlenstoffatoms (χ_N und χ_C mit $C = C'$) definiert:^[187]

$$\left. \begin{aligned} \chi_C &= \omega_1 - \omega_3 + \pi \\ &= -\omega_2 + \omega_4 + \pi \\ \chi_N &= \omega_2 - \omega_3 + \pi \\ &= -\omega_1 + \omega_4 + \pi \end{aligned} \right\} \pmod{2\pi} \quad (1.6)$$

Zur Berechnung des Amidtwists τ gilt:

$$\tau = \frac{(\omega_1 + \omega_2)}{2}, \quad (1.7)$$

mit der Bedingung:

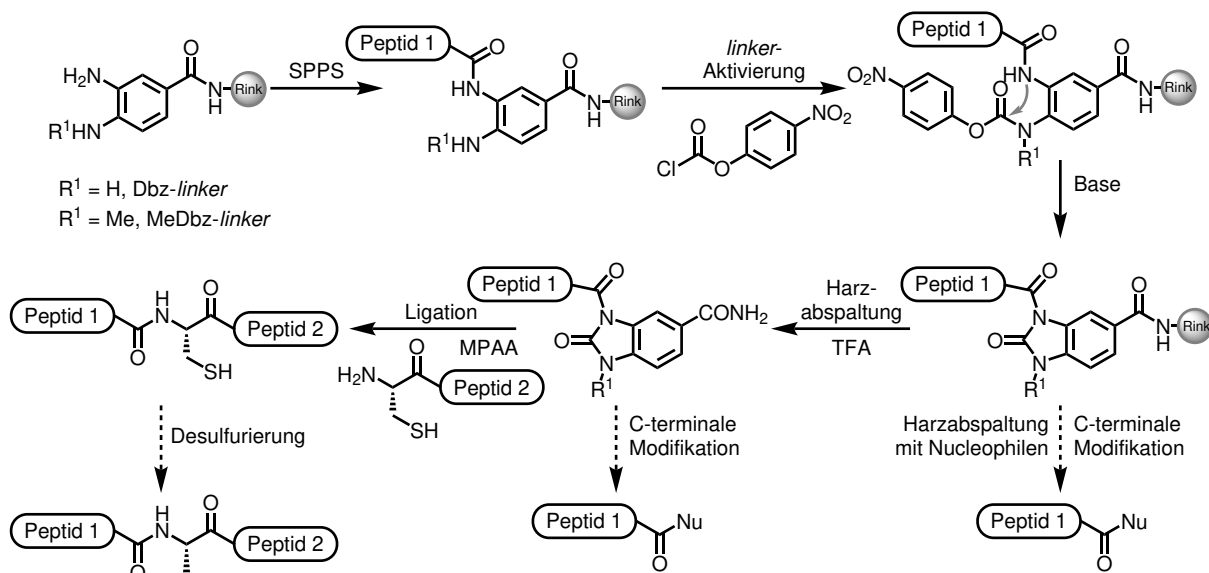
$$|\omega_1 - \omega_2| < \pi. \quad (1.8)$$

Für eine *transoide* Peptidbindung ($\omega_1 \sim \omega_2 \sim 180^\circ$) ergibt sich daher für τ annähernd 180° , und für eine *cisoide* Peptidbindung ($\omega_1 \sim \omega_2 \sim 0^\circ$) ist τ annähernd 0° .^[187] Die Chemie der nicht-planaren Amide^[189,190] gewinnt an Relevanz und wird im folgenden Abschnitt näher beleuchtet.

1.3.2 Anwendung in der Peptidligation

Die funktionelle Gruppe des Amids ist in letzter Zeit erneut in den Fokus der klassischen, organischen Chemie als wertvolles Synthon gerückt.^[188,191,192] Es werden häufig aktivierte Amide eingesetzt, die sich als Substrate für Kreuzkupplungen^[193–195] oder nucleophile Substitutionen^[99,196,197] herausgestellt haben. Die im Fall der Kreuzkupplung ablaufende C–N Aktivierung wird begünstigt durch einen additiven Torsionsparameter von $\tau + \chi_C > 50^\circ$.^[198,199] Die generelle Reaktivität eines Amids steigt mit dem Grad seiner Verdrillung.^[194] Für diese Arbeit ist besonders die Anwendung der aktivierten Amide in der Peptidligation und der C-terminalen Peptidmodifikation von Belang, weshalb sie hier näher beleuchtet werden. Der Einsatz von Peptidthioestern ist vor allem für die Synthese von C-terminal modifizierten *peptide libraries*^[200] sowie für die Anwendung in der *native chemical ligation* (NCL) attraktiv.^[201–204] Peptidthioester wurden in der Regel mit Hilfe der Boc-SPPS dargestellt, während die Synthese über die Fmoc-Strategie eine Herausforderung darstellte, sodass die Thioester hier durch die Kupplung von Thiolen mit den Peptidfragmenten in

Lösung durchgeführt wurde.^[205] Aus diesem Grund entwickelten DAWSON *et al.* 2008 den gleichnamigen *linker*, der die Darstellung eines C-terminal aktivierten Peptids nach dem Fmoc-Strategie erlaubt und als Vorläufer zu Peptidthioestern für die NCL eingesetzt werden konnte.^[206]



Schema 1.25: Der DAWSON-linker zur Peptidligation und C-terminalen Modifikation besteht aus einer harz-gebundenen Diaminobenzoesäure (Dbz), die in der SPPS wie gewöhnlich eingesetzt werden kann. Nach erfolgter Peptidsynthese kann der *linker* zum *N*-Acylbenzimidazolinon (Nbz) umgesetzt werden, der dann als C-terminal aktiviertes Peptid abgespalten werden und als Thioester-Vorläufer in der NCL eingesetzt werden kann.^[206] Die Einführung einer weiteren Methylgruppe am *linker* bildet den MeDbz-linker, der eine verbesserte Syntheseeffizienz aufweist.^[207] Die aktivierten Spezies können auch zur C-terminalen Derivatisierung eingesetzt werden, um Alkohole, Ester oder C-terminale Cysteinpeptide zu generieren.^[208,209] Mercapto-phenylessigsäure (MPAA).

Das System des DAWSON-linkers wurde seitdem neben der NCL in der Synthese von zyklischen, homodeten Peptiden,^[210] zyklischen Disulfidpeptiden,^[211] sowie zyklischen Depsipeptiden^[212] eingesetzt.

2 Aufgabenstellung

Die vielfältigen Aufgaben, die Tryptophan in natürlichen Systemen erfüllt, machen es zu einem interessanten Ziel für synthetische Modifikationen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein verlässlicher Zugang zu Aminosäurehybriden generiert werden, die aus codierten aromatischen Aminosäuren mit Tryptophan gebildet werden. Die Strategie ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

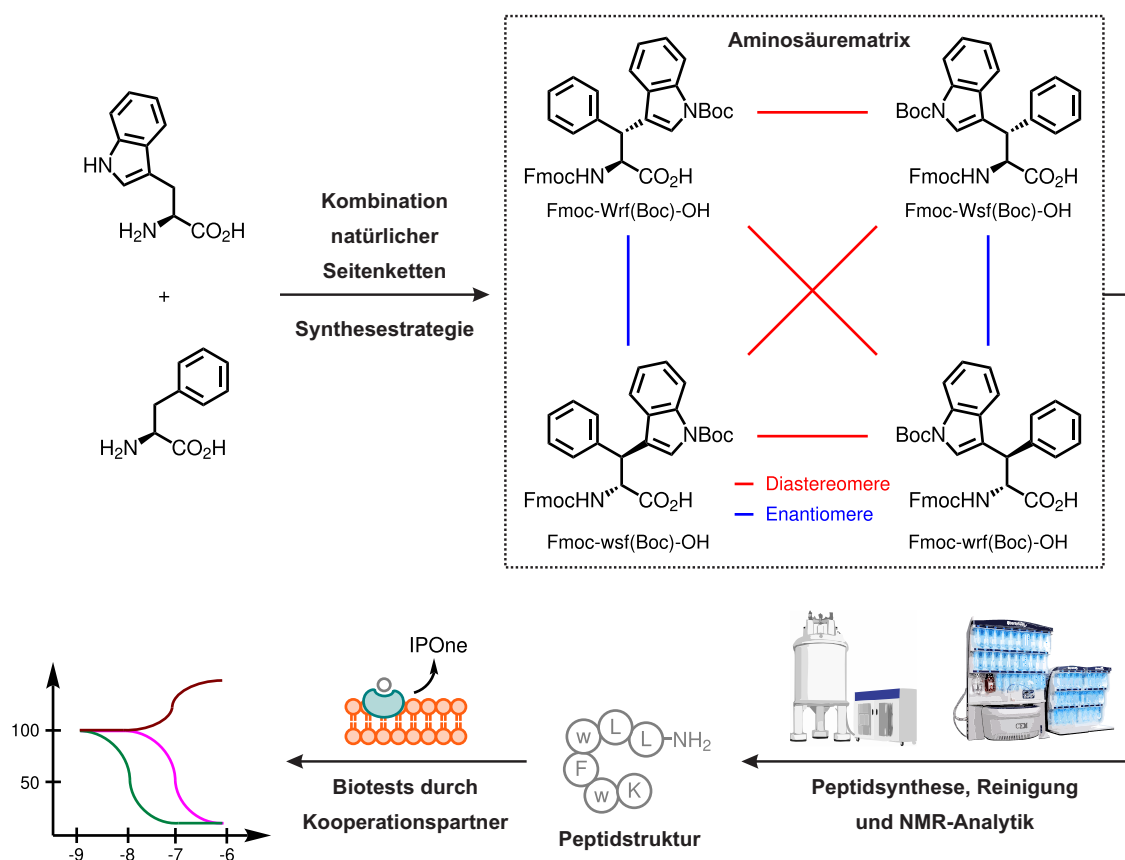


Abbildung 2.1: Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit auf einen Blick: Die Kombination von Tryptophan und Phenylalanin liefert vier Stereoisomere des β -Phenyltryptophans. Mit Hilfe der C–H Aktivierung sollten die Molekülgerüste funktionalisiert werden und im Anschluss mit neuen Methoden in SPPS-kompatible *building blocks* überführt werden. Die Charakterisierung der Molekülidentität und Konformation standen besonders im Fokus. Die automatisierte Peptidsynthese mit den dargestellten Bausteinen sollte modifizierte Peptidhormone liefern, deren Struktur NMR-spektroskopisch untersucht werden sollte. Die biologischen Tests der unnatürlichen Peptidhormone stellt die Anwendung der Aminosäurehybride dar.

Auf dem Weg zur neuen Substanzklasse der SPPS-kompatiblen β,β -Diaryl- α -amino-säuren sollte zunächst sichergestellt sein, dass die Synthese der Edukte für die C–H Aktivierung effizient und

unter Stereoretention erfolgt. Um dies zu überprüfen, wurde sich der *high performance liquid chromatography* (HPLC) an chiraler, stationärer Phase bedient. Die dargestellten Verbindungen sollten auf die Erhaltung der Stereointegrität untersucht werden, um in der Konsequenz den Zugang zu den vier Stereoisomeren des β -Phenyltryptophans zu ermöglichen. Neben der Ermittlung geeigneter Bedingungen in der C–H Aktivierung, sollten synthetische Strategien entwickelt werden, die die Bausteine in Grammmengen in ihrer SPPS-kompatiblen Form liefern. Insbesondere lag das Interesse auf neuen Methoden zur effizienten Abspaltung amidbasierter, dirigierender Gruppen, die häufig in der C–H Aktivierung verwendet werden. Die fehlenden Strategien zur milden Abspaltung dieser stabilen, dirigierenden Gruppen ist die größte Hürde, die den Einzug der C–H Aktivierung in die *toolbox* zur Synthese von Funktionsmolekülen verhindert.

Neben der effizienten Darstellung der neuen β,β -Diaryl- α -aminosäuren sollte deren Molekülkonformation auf der Bausteinebene und in den abgeleiteten Peptiden NMR-spektroskopisch untersucht werden. Die Synthese von kurzen Ghrelin-Peptiden sollte Aufschluss über die Struktur-Wirkungsbeziehung geben, die durch die unterschiedliche Präsentation des wichtigen Indolmotivs ausgeübt wird, die mit Hilfe der systematischen Inkorporierung der vier stereoisomeren β -Phenyltryptophane in diese Peptide ermöglicht wird.

Die Erweiterung der C–H Aktivierung auf andere Substrate wie Prolin zur Darstellung konformationell eingeschränkter Tryptophanderivate sollte anschließend erfolgen, um weitere Wege der ungewöhnlichen Indolfixierung in Peptiden zu ermöglichen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Die Methoxyamid-dirigierte C–H Aktivierung

Die durch YU *et al.* veröffentlichte Methode zur Synthese von β,β -Diarylaminosäuren^[40] legte den Grundstein zur Überlegung der Verschmelzung zweier aromatischer Aminosäuren zur Generierung von Aminosäurehybriden. Diese sollten sich aus den vier natürlichen, aromatischen Aminosäuren zusammensetzen. Es wird schnell deutlich, dass die Kombination der aromatischen Aminosäuren ein weiteres Stereozentrum in der β -Position generiert und somit eine Reihe von verschiedenen, diastereomeren Hybridaminosäuren entsteht. Abbildung 3.1 zeigt die möglichen Kombinationen an Hybridaminosäuren aus codierten, aromatischen Aminosäuren.

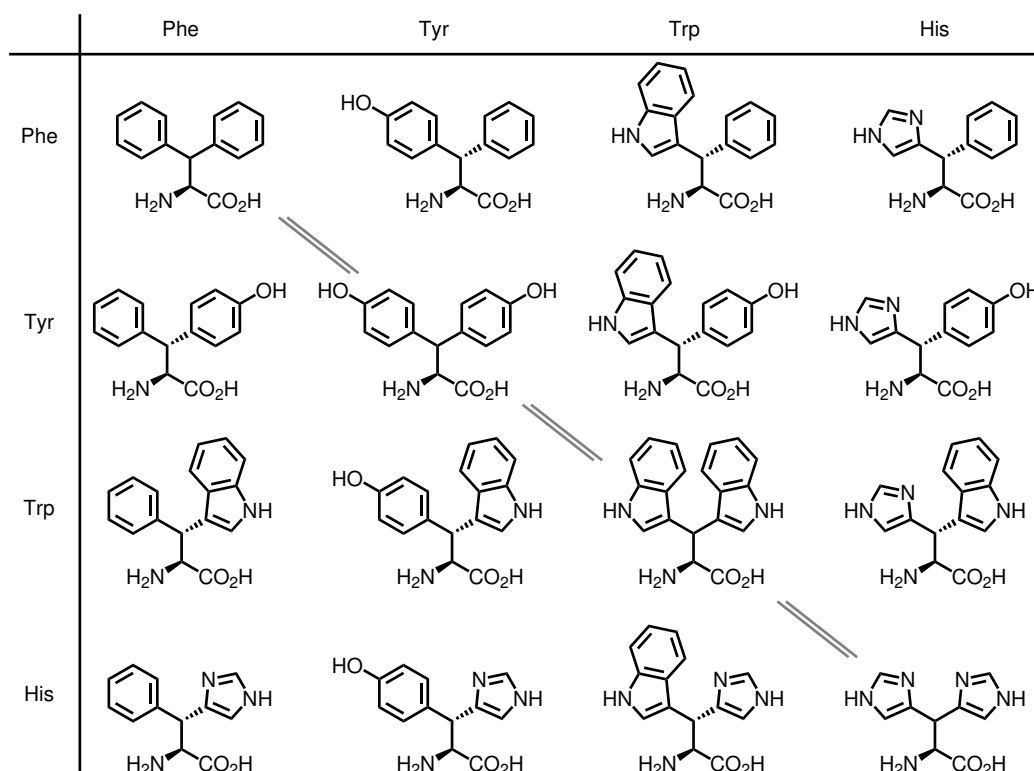
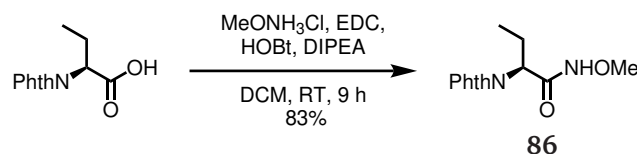


Abbildung 3.1: Die Kombination der codierten, aromatischen L-Aminosäuren nach der Logik der C–H Aktivierung liefert eine 4x4-Matrix. Auf der grau gekennzeichneten Diagonale liegen die Homohybride der Aminosäuren mit nur einem Stereozentrum (Fnn (Dip), Yny, Wnw, Hnh). Orthogonal zur Diagonale liegen jeweils diastereomere Paare der Hybride, wie z. B. Yrf und Ysf. Auf diese Weise werden allein 16 mögliche L-Aminosäurehybride erhalten, die durch weitere 16 D-Aminosäurehybride ergänzt werden (nicht gezeigt).

Es stellte sich zunächst die Frage, in wie weit die publizierte Methode von YU *et al.*^[40] diese Matrix synthetisch erschließt.

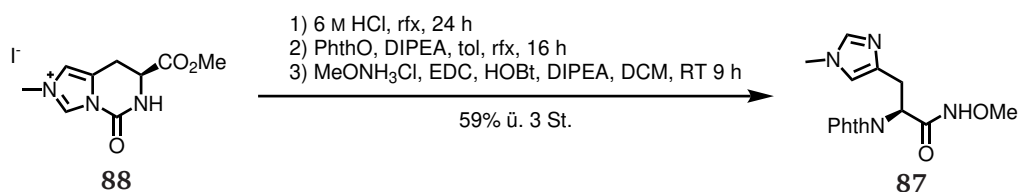
3.1.1 Die Darstellung der Substrate der C–H Aktivierung

Eine notwendige Bedingung für eine erfolgreiche C–H Aktivierung liegt in dem Vorhandensein einer *N*-Phthaloylschutzgruppe. Das zyklische Imid bedingt das Fehlen acider NH-Protonen und liefert die benötigte sterische Spannung des Palladazyklus.^[44] Erst später wurden durch KAZMAIER *et al.* C–H Aktivierungen an *N*-methylierten, Cbz-geschützten Aminosäuren ermöglicht.^[45] Aus diesem Grund wurden die Edukte der C–H Aktivierung ausgehend von Phth-geschützten Aminosäuren hergestellt, die dann mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid (EDC)/1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) aktiviert und mit einem Methoxyaminsalz gekuppelt werden konnten. Die Synthesen von entsprechenden Ala- und Phe-Derivaten sind literaturbekannt,^[40] sodass im Folgenden auf die unbekannten Derivate eingegangen wird. Neben der angesprochenen Ala- und Phe-Derivate wurde L-2-Aminobuttersäure (Abu) als Substrat benötigt (Schema 3.1).



Schema 3.1: Die Synthese des Abu-Derivats für die C–H Aktivierung erfolgte wie für die Derivate Ala und Phe mittels EDC/HOBt vermittelter Kupplungsreaktion. Diese Reaktion lieferte zuverlässig hohe Ausbeuten und bewahrte die Stereochemie der α -Position.

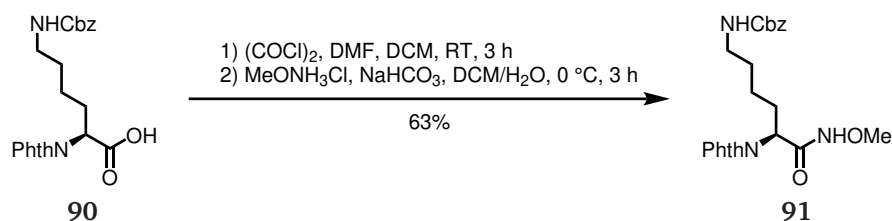
Weiterhin wurde das Histidinderivat **87** dargestellt (Schema 3.2), um es in der von YU *et al.* aufgezeigten Weise^[40] zu arylisieren.



Schema 3.2: Die Synthese des Histidinedukts für die C–H Aktivierung erfolgte nach einer Synthese von JAIN *et al.*,^[213] die durch die Alkylierung eines Histidinharnstoffs das τ -Methylhistidin herstellen konnten. Die Synthese des Histidinharnstoffs in Lösung (**89**, s. Experimentarteil) erfolgte in 83% Ausbeute.^[214]

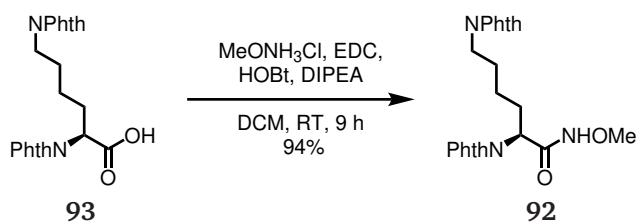
Es ist anzumerken, dass die Synthese des Histidins **87** in drei Stufen ohne Aufarbeitung erfolgte,

da die entstehenden Intermediate extrem polar und wasserlöslich sind. In der finalen Reinigung waren daher sehr polare Laufmittelgemische mit Basenzusatz von Nöten (EtOAc/MeOH/NEt₃ 5:1:0.1), um das Produkt an Kieselgel reinigen zu können. Weiterhin wurden Lys-Derivate hergestellt, um die β -Arylierung zu erproben (Schema 3.3).



Schema 3.3: Die Synthese des Lys-Derivats **91** für die C–H Aktivierung wurde mit Hilfe einer Aktivierung zum Säurechlorid durchgeführt. Es ist erwähnenswert, dass durch die schlechte Löslichkeit von H-Lys(Cbz)-OH die Phth-Schützung zur Synthese des Derivats **90** in Dimethylformamid (DMF) durchgeführt wurde.

Um den Einfluss des aciden NH-Protons der Seitenkette einzuschätzen, wurde ebenfalls das bis-Phthaloyllysine **92** hergestellt (Schema 3.4).

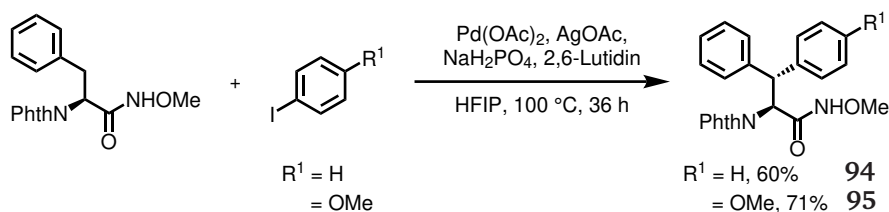


Schema 3.4: Die Synthese des Lys-Derivats **92** für die C–H Aktivierung wurde wie für andere Substrate üblich mit der EDC-Methode durchgeführt.

Diese und weitere Hydroxamsäureester werden im folgenden Abschnitt in der dirigierten, Pd-katalysierten C–H Aktivierung eingesetzt. Die gezeigten Hydroxamsäureester sind in Gramm-Maßstäben darstellbar.

3.1.2 Die C–H Aktivierung: Möglichkeiten und Grenzen

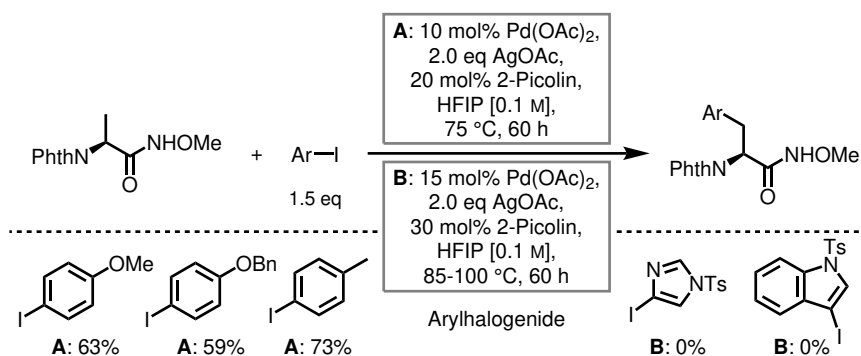
Zur Untersuchung der von YU *et al.* publizierten Methode zur C–H Aktivierung von Aminosäuren^[40] wurden zunächst aromatische Aminosäuren verwendet. Die Aminosäurematrix der Hybridaminosäuren (Abbildung 3.1, S. 33) diente als Ausgangspunkt für mögliche, anzustrebende Transformationen. Zuerst wurde die Arylierung Phenylalanins mit *p*-Iodanisol zum Phenylalanin-/Tyrosinhybrid und mit Phenyliodid zum symmetrischen Dip untersucht. Das Ergebnis ist in Schema 3.5 abgebildet.



Schema 3.5: Die C–H Aktivierung von Phenylalanin nach YU *et al.* lieferte die ersten Hybridaminosäuren. Die zweite Arylierung generiert häufig ein Stereozentrum in der β -Position wie in Verbindung **95**, das mit einem *dr* von > 25:1 aufgebaut wurde. Es zeigte sich, dass die Arylierung mit elektronenreichen Aryliodiden im Allgemeinen höhere Ausbeuten lieferte, da die oxidative Addition mit elektronenreichen Aryliodiden den labilen Pd(IV)-Komplex energetisch absenkt. Ein elektronenarmes Halogenid hingegen entzieht dem Pd(IV)-Komplex noch mehr Elektronendichte, sodass der Vorgang weniger effizient abläuft.

Nach der entwickelten Nomenklatur wurde Verbindung **95** als Phth-Yrf(Me)-NHOMe bezeichnet. Durch die Umkristallisation aus Methanol konnten Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Die Kristallstruktur wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Zur Synthese des β -Diastereomers der Hybridaminosäure **95**, wurde zunächst die Monoarylierung Alanins zum entsprechenden Tyrosinderivat durchgeführt. Es wurden weitere Arylhalogenide zur Synthese von Monoarylaminosäuren getestet (Schema 3.6).



Schema 3.6: Die C–H Aktivierung von Alanin nach YU *et al.* lieferte gute Ergebnisse für die Synthese von einfachen Monoarylaminosäuren, die mit Hilfe eines substituierten Phenyliodids generiert wurden. Die eigentlich reaktiveren Bedingungen **B**, die zur Synthese diverser heteroaromatischer Aminosäuren verwendet wurden,^[40] reichten für die Zwecke der Synthese von Histidin- und Tryptophanderivaten nicht aus. Lediglich die Synthese von *iso*-Trp-Derivaten wurde von YU beschrieben, die aber eher in die Kategorie der Phenyliodide fallen.

In der Reaktion zum Trp-Derivat wurde kein Umsatz im ^1H -NMR-Spektrum detektiert. In der Reaktion mit 4-Iod-1-tosylimidazol wurde zudem beobachtet, dass sich das Arylhalogenid zersetzte

(Abbildung 3.2).

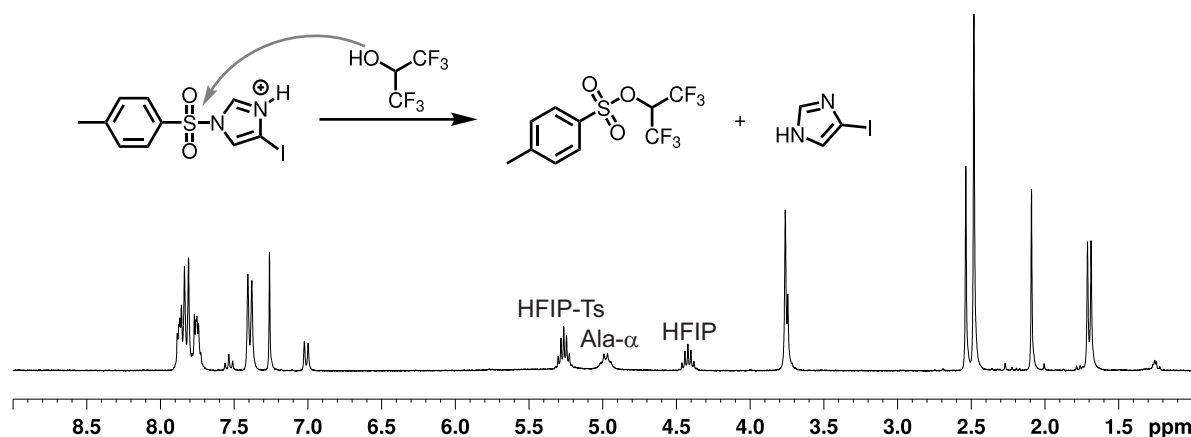
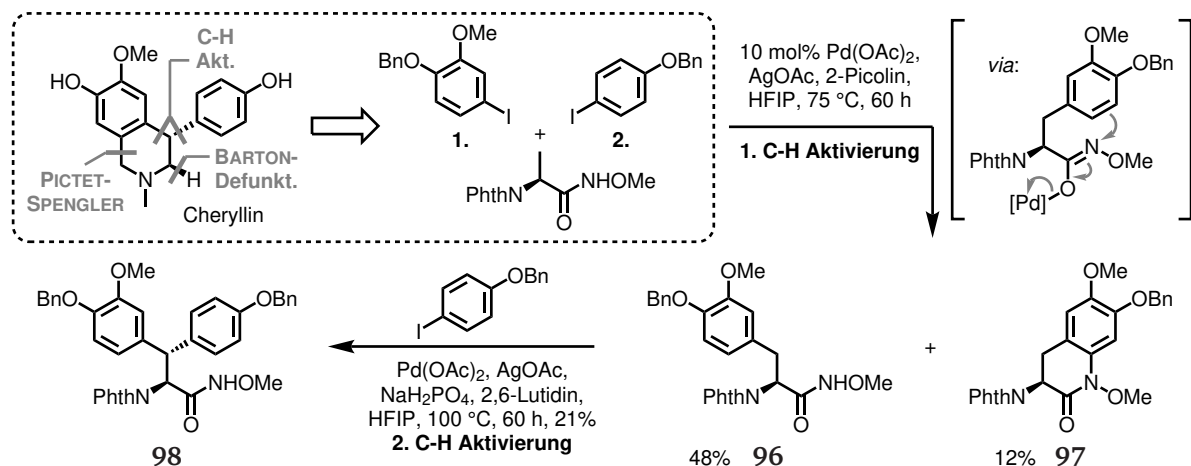


Abbildung 3.2: Das ^1H -NMR-Spektrum der Reaktion in CDCl_3 (300 MHz) zeigt das charakteristische Septett des Hexafluorisopropanol (HFIP). Zusätzlich wird ein weiteres Septett in tieferem Feld beobachtet, das anhand von Vergleichdaten dem HFIP-Tosylat zugeordnet wurde.^[215] Die Zersetzung des Imidazolhalogenids durch die sauren Bedingungen führte vermutlich zu einer erheblichen Katalysatorvergiftung oder der Präzipitation des ungeschützten Imidazoliiodids.

In einem Nebenprojekt wurde die Synthese einer Aminosäure verfolgt, die als Vorläufer des Naturstoffs Cheryllin^[216,217] dienen könnte. Die Ergebnisse dieser Sequenz sind in Schema 3.7 dargestellt.

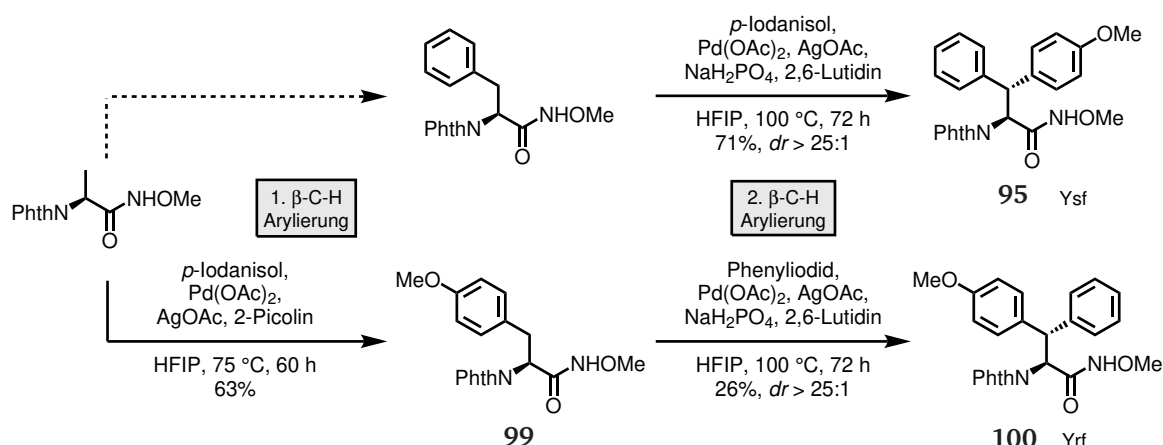


Schema 3.7: Das Cheryllin wurde retrosynthetisch zerlegt, sodass die Schlüsselschritte der Synthese die C–H Aktivierung nach Yu^[40] mit folgender BARTON-Defunktionalisierung darstellen. Der Piperidinring könnte mit Hilfe einer reduktiven PICTET-SPENGLER-Reaktion gebildet werden, die im selben Schritt die N-Methylierung realisiert.

Die sequentielle C–H Aktivierung von Alanin zum Cheryllin-Baustein lieferte im ersten Schritt ein

Dihydrochinolinon-Nebenprodukt **97**, das vermutlich aufgrund einer oxidativen Aminierung generiert wurde. Dieser Reaktionspfad könnte durch den π -Donor in *p*-Position des Guajacol-Aromaten, der nach GUO *et al.* dargestellt wurde,^[218] im DOPA-Derivat **96** begünstigt werden und analog zu Mechanismen der oxidativen Aminierung verlaufen.^[219] Diese Reaktion behinderte ebenfalls die zweite C–H Aktivierung der Sequenz zur Darstellung der Aminosäure **98**.

Zur Synthese der diastereomeren Hybride aus Phe und Tyr wurden sequentielle C–H Aktivierungen durchgeführt (Schema 3.8).

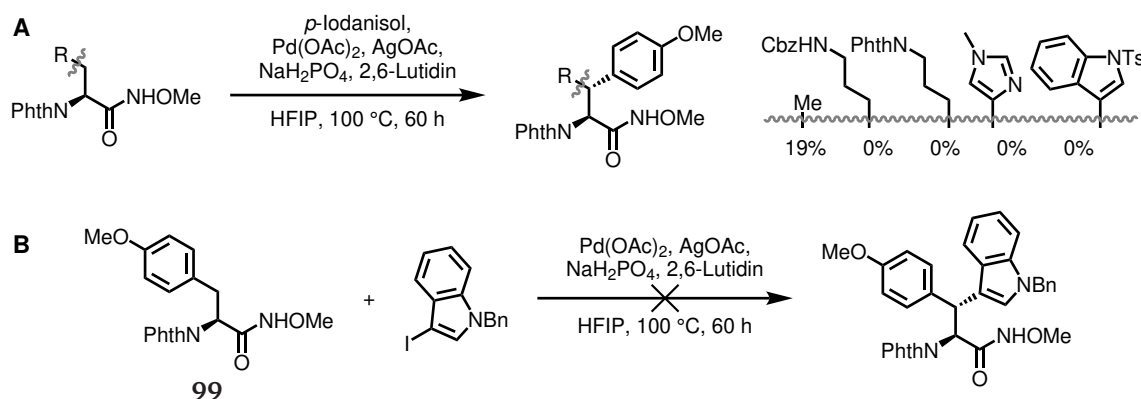


Schema 3.8: Die sequentielle C–H Aktivierung zu den Yxf-Diastereomeren kann durch eine zunächst divergente Strategie ausgehend von Alanin zu den monoarylierten, codierten Aminosäuren erfolgen. Für den Fall des Phenylalanins wurde allerdings ausgehend von der freien Aminosäure begonnen. Das Tyrosinderivat **99** wurde mittels C–H Aktivierung in 63% Ausbeute dargestellt. Die folgende β -Methylenarylierung verlief im Fall von Ysf **95** mit einer Ausbeute von 71% wesentlich besser als im unteren Fall mit Phenyl iodid (26%), da elektronenreiche Arylhalogenide in einer Pd(II/IV)-Reaktion reaktivere Substrate darstellen.

Anhand der niedrigen Ausbeuten ist ersichtlich, dass eine Synthese im Gramm-Maßstab für spätere SPPS-Bausteine ungeeignet ist. Es ist nur schwer absehbar, welche C–H Aktivierungen ausreichende Ausbeuten und Reinheiten liefern werden, um die gewünschten Bausteine zuverlässig darzustellen.

Es ist weiterhin gelungen, beide Diastereomere **95** und **100** zu kristallisieren und deren Einkristalle durch Röntgenkristallstrukturanalyse zu charakterisieren, was im folgenden Abschnitt näher gezeigt wird.

Neben der erfolgreichen Synthese der beiden Yxf-Diastereomere **95** und **100** wurden weitere Versuche unternommen, um Aminosäurehybride aus natürlich vorkommenden Aminosäuren darzustellen. In Schema 3.9 sind Reaktionen gezeigt, die sich nicht als zielführend herausgestellt haben.



Schema 3.9: Die C–H Aktivierung komplexer Derivate stellte sich als nicht erfolgreich heraus. Lediglich im Fall des Abu konnten 19% des Produkts in schlechter Reinheit erhalten werden. Alle anderen Arylierungen verschiedener Lys-, His- und Trp-Derivate verliefen ohne Produktbildung. Die in **B** gezeigte Indoylierung von Tyr **99** führte ebenfalls zu keiner produktiven Reaktion.

Insgesamt stellte sich die von YU *et al.* veröffentlichte Methode für die angestrebten Modifikationen, insbesondere an Trp-Aminosäuren, als nicht zielführend heraus. Das Konzept der monodentaten Hydroxamate mit exogenem Liganden zur Steuerung der Reaktivität hat zweifelsohne großes Potential, jedoch zeigen bidentate DGs, vermutlich aufgrund von Entropieeffekten, eine höhere Reaktivität in der C–H Aktivierung. Daher wurde die Synthesestrategie im weiteren Verlauf auf die bidentate DG **8AQ** umgestellt. Für die Synthese einfacherer Diarylaminosäuren, die substituierte Phenylringe tragen, sollte dieses Konzept aber nicht vernachlässigt werden, da die verwendete DG des Methoxyamids in der Abspaltung einige Vorteile gegenüber anderen Amid-basierten DGs bietet.^[40]

3.1.3 Die Struktur und Konformation der Derivate Yrf und Ysf

Während der Bearbeitung der C–H Aktivierung nach der Strategie von YU *et al.* konnten Einblicke in die konformative Ausrichtung der Seitenketten der Hybridaminosäuren gewonnen werden. Diese ließen sich durch die Anwendung der NMR-Spektroskopie (Abbildung 3.3) und der Kristallstrukturanalyse (Abbildung 3.4) charakterisieren.

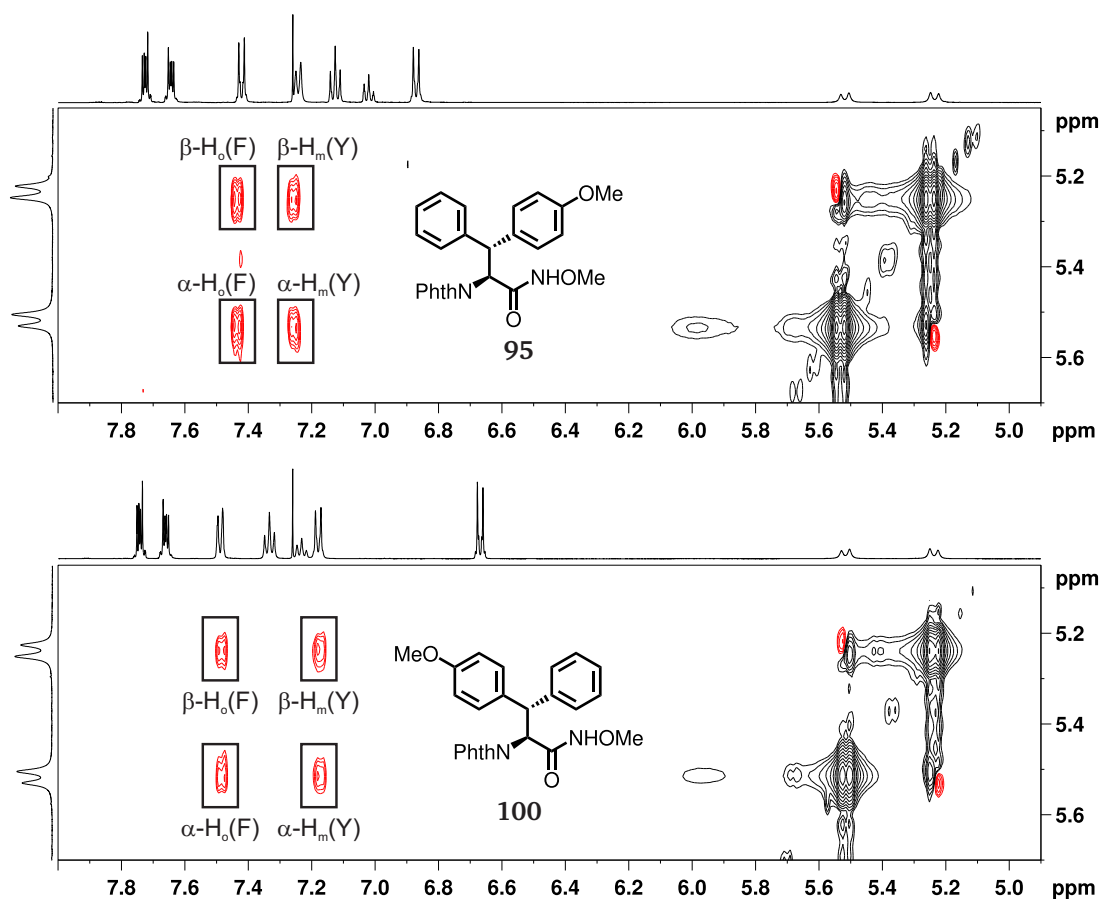


Abbildung 3.3: Die ROESY-Spektren der Diastereomere Ysf **95** und Yrf **100** (CDCl_3 , 500 MHz) zeigen deutlich eine Mittelung der hervorgehobenen Kontakte, sodass von einer freien Beweglichkeit der Aromaten um die χ_2 -Achse ausgegangen werden kann. In den ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen ist jedoch zu erkennen, dass die Kopplungen der α - und β -Protonen rund 12.6 Hz betragen, was einer starken Bevorzugung der antiperiplanaren Ausrichtung um χ_1 entspricht.

Die Konformation der Bausteine **95** und **100** in Lösung ist antiperiplanar um χ_1 . Durch die Änderung der Sequenz der C–H Aktivierungen kann somit die gezielte Ausrichtung eines ausgewählten Aromaten in eine Raumrichtung erfolgen. Da von beiden Derivaten eine Kristallstruktur erhalten werden konnte, konnte die Konformation in Lösung mit derer im Festkörper verglichen werden (Abbildung 3.4).

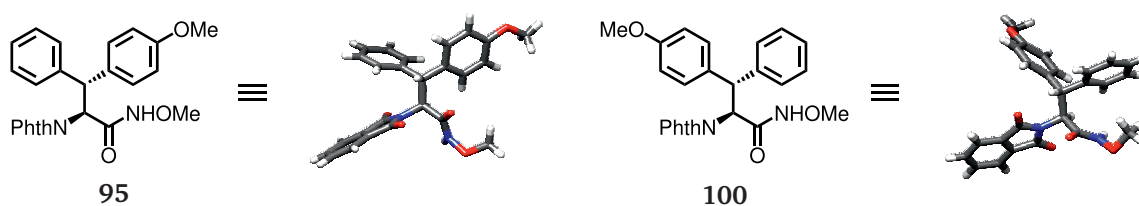
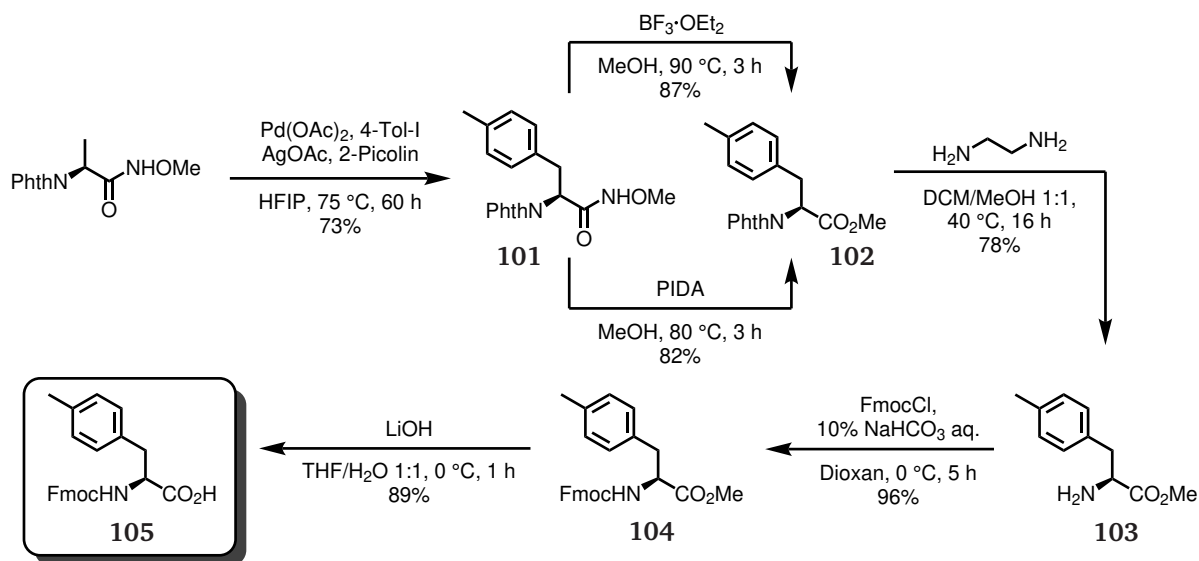


Abbildung 3.4: Die Kristallstrukturen der Diastereomere Ysf **95** und Yrf **100** zeigen im Festkörper die selbe Ausrichtung um die χ_1 -Achse wie in Lösung. Die absolute Konfiguration konnte durch die Verwendung von Cu-K α -Strahlung ebenfalls bestätigt werden.

Durch die sterische Überfrachtung der β -Position ist die antiperiplanare Ausrichtung um χ_1 zwingend erforderlich. Es handelt sich also bei den Aminosäuren **95** und **100** um konformationell geankerte Hybride aus Phenylalanin und Tyrosin. Es ist zu beobachten, dass durch die Vorzugskonformation des Methoxyamids ein langsamer, chemischer Austausch verschiedener Konformere im ^1H -NMR-Spektrum auftritt,^[220] wodurch insbesondere die Signale der α - und β -Protonen verbreitert erscheinen.

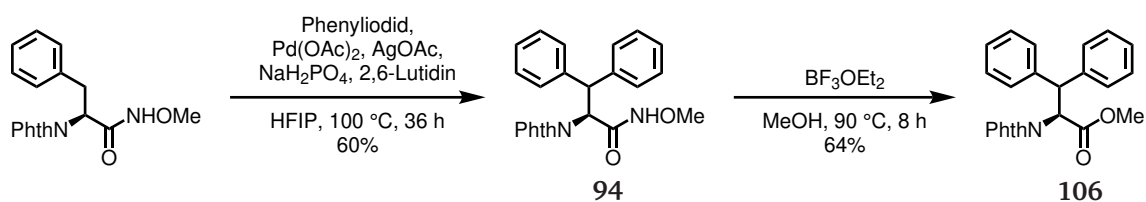
3.1.4 Die Folgereaktionen zum *building block*

Einige Substrate aus der C–H Aktivierung nach YU *et al.* wurden Folgereaktionen unterzogen, um die Abspaltung der Auxiliars zu untersuchen und SPPS-*building blocks* zu generieren. Da jedoch die β -Methylenarylierung nicht immer hohe Ausbeuten lieferte, wurde die Synthese eines SPPS-*building blocks* am Beispiel des L-*p*-Methylphenylalanin (Tol) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Sequenz sind in Schema 3.10 dargestellt.



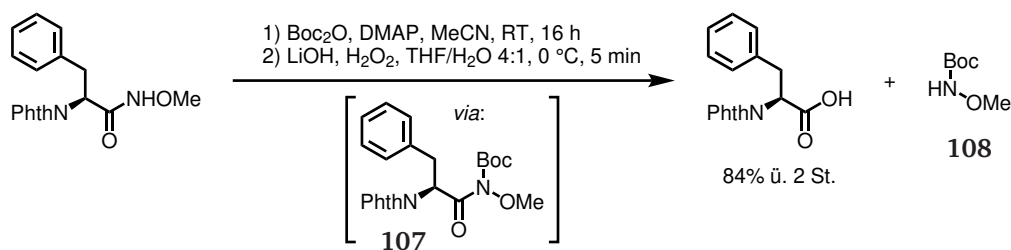
Schema 3.10: Die Synthese des Methylphenylalanins als Fmoc-Baustein wurde ausgehend vom passend geschützten Ala-Derivat durchgeführt. Die C–H Aktivierung lieferte im 4.00 mmol-Maßstab eine gute Ausbeute von 73%. Die Abspaltung des Auxiliars konnte entweder mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als LEWIS-Säure oder durch eine oxidative Fragmentierung in Methanol mit Hilfe von Diacetoxyiodbenzol (PIDA) durchgeführt werden. Anschließend wurde das Phthalimid durch Transimidierung mit *en* in 78% Ausbeute entfernt und das freie Amin Fmoc-geschützt (96%). Die abschließende, vorsichtige Hydrolyse von **104** lieferte den freien Fmoc-Baustein **105** in 89% Ausbeute und sehr guter Reinheit.

Die Synthese des Diphenylalanins wurde ebenfalls getestet. Die C–H Aktivierung ausgehend von Phe und die folgende Veresterung ist in Schema 3.11 gezeigt.



Schema 3.11: Die Darstellung von Phth-Dip-OMe erfolgte in den üblichen Ausbeuten der YU-Synthesen. Ebenso wäre ausgehend von Ala eine Homodiarylierung zu Verbindung **94** möglich gewesen.^[40]

Nebst der von YU *et al.*^[40] bereitgestellten Möglichkeiten der Abspaltung des Methoxyamid-Auxiliars wurde am Beispiel von Phth-Phe-NHOMe eine Amidaktivierung mit der folgenden Hydrolyse durchgeführt (Schema 3.12).



Schema 3.12: Die alternative Abspaltung des Methoxyamids wurde mit Hilfe einer Boc-Aktivierung ermöglicht. Durch den Einsatz von Wasserstoffperoxid in der LiOH-vermittelten Hydrolyse wurde der α -Effekt genutzt und Phth-Phe-OH wurde in 84% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Es ist erwähnenswert, dass die gewählten Hydrolysebedingungen die Öffnung des Phthalimids verhinderten, und somit Schritte zur Rezyklisierung eingespart wurden.^[100]

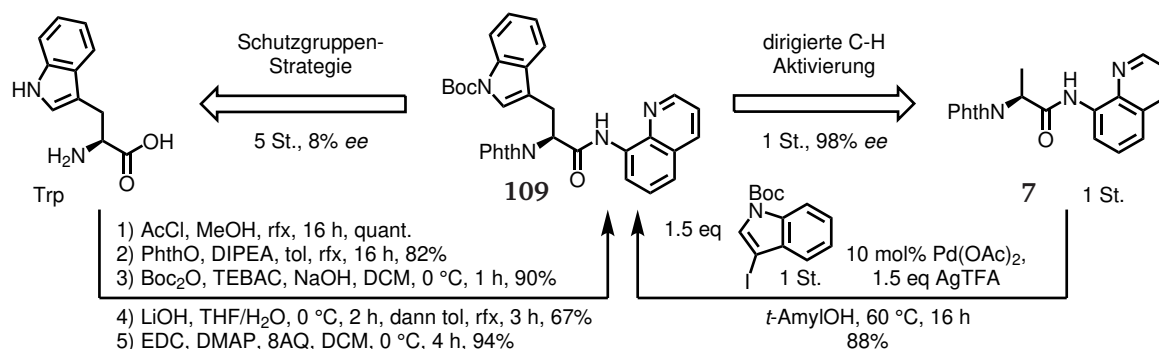
Da die Ausbeuten und Reinheiten in den β -Methylenarylierungen nicht überzeugend waren, wurde die Synthesestrategie wie bereits erwähnt auf bidentate DGs umgestellt.

Hinweise an den Experimentator. Die Eduktue und Produkte der C–H Aktivierung haben üblicherweise ähnliche R_f-Werte. Daher werden diese Reaktionen mittels Roh-NMR überprüft. Eine kleine Probenmenge wird entnommen, am Vakuum getrocknet und mit CDCl₃ aufgefüllt. Die Probe wird zentrifugiert und NMR-spektroskopisch vermessen. Ferner ist die säulenchromatographische Reinigung dieser Substrate oft schwierig, sodass sich in einigen Fällen Toluol-Zusätze zum Laufmittel lohnen können.

3.2 Die 8AQ-dirigierte C–H Aktivierung

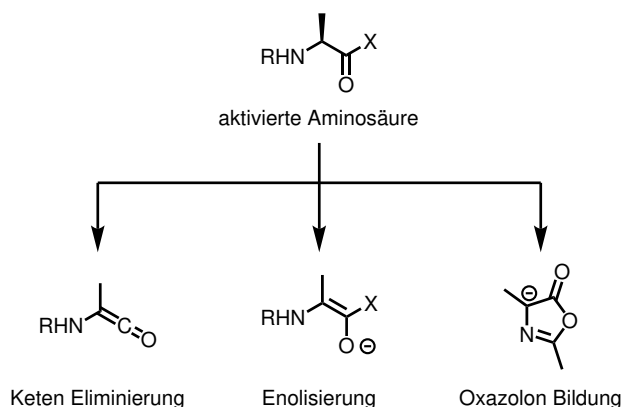
3.2.1 Alanin als universelle Ressource der C–H Aktivierung: neue Wege zum Tryptophan

Die Synthese unnatürlicher Aminosäuren bedient sich oft den naheliegenden Vertretern des *chiral pools*. Wird ein modifiziertes Lysin-Derivat benötigt, so werden zunächst Synthesestrategien ausgehend von Lysin geprüft. Dieses Dogma ist jedoch in der dirigierten C–H Aktivierung zu überwinden, sodass ausgehend von Alanin die meisten Aminosäuren zugänglich sind. Dies ist an dem Beispiel der Trp-Synthese in Schema 3.13 zu sehen, in dem die Synthese entweder ausgehend von der freien Aminosäure mittels einer Schutzgruppenstrategie verläuft oder nach der Methodik der C–H Aktivierung ausgehend von Alanin.



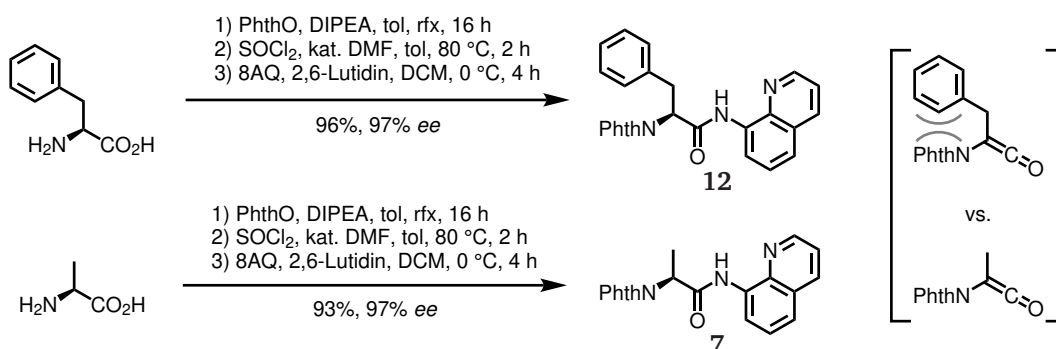
Schema 3.13: Die Synthese von Phth-Trp(Boc)-8AQ (**109**) wurde sowohl ausgehend von der freien Aminosäure Trp durchgeführt, als auch von Alanin, das nach der Logik der dirigierten C–H Aktivierung modifiziert wurde. Die Synthese über die C–H Aktivierung ist nicht nur um zwei Stufen kürzer, sie liefert auch Zugang zu enantiomerenreinem Phth-Trp(Boc)-8AQ (98% ee).

Doch wie sind die Verluste der Stereoinformation zu erklären? Hierzu ist es notwendig, die allgemeinen Reaktionspfade zu rekapitulieren, die zu einer Racemisierung von α -Aminosäuren führen können (Schema 3.14).



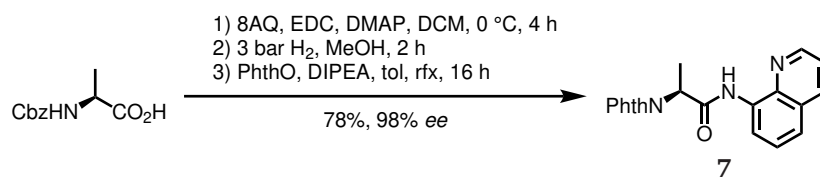
Schema 3.14: Die Racemisierung von α -Aminosäuren verläuft im Fall einer C-terminalen Aktivierung häufig über die Bildung von Oxazolonen, die durch den Angriff der N-terminalen Carbamat-Schutzgruppe entstehen.^[221] Es sind aber auch Enolisierungen durch die Deprotonierung des α -Protons zu berücksichtigen,^[222] sowie die etwaige Eliminierung zum Keten.^[223]

Die Synthese enantiomerenreiner Edukte wie Ala **7** ist eine grundlegende Voraussetzung für die Darstellung stereointegerer Folgestufen. Es wurden daher Studien zur Untersuchung der Kupplung von 8AQ an die entsprechende Phthaloyl-geschützte Aminosäure durchgeführt, um die Stereorention der Edukte zu gewährleisten. Nach COREY *et al.*^[29] wurde die Aktivierung der Aminosäuren über ein Säurechlorid durchgeführt, das allerdings im Fall des Alanins unter Verdacht steht, racemisierungsanfällig zu sein.^[57] Die Resultate sind in Schema 3.15 dargestellt.



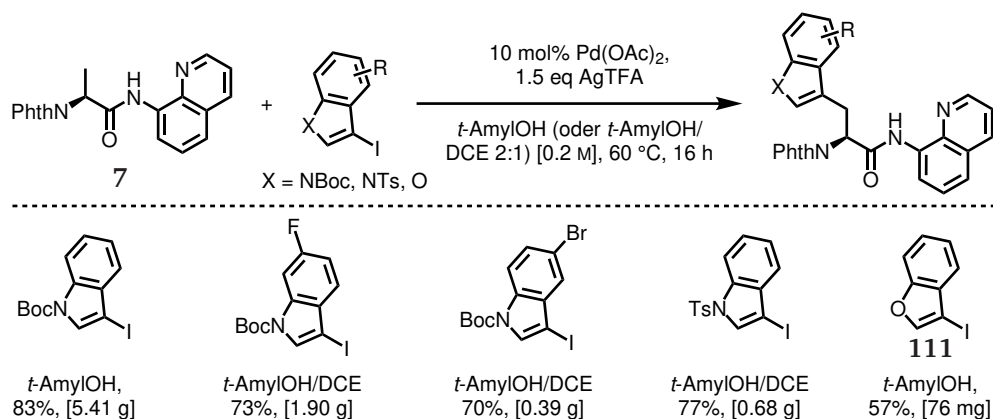
Schema 3.15: Die Kupplung von 8AQ zu Phe **12** und Ala **7** wurde mit Hilfe der COREY-Methode durchgeführt.^[29] Es sind für beide Aminosäuren gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse zu erreichen, jedoch ist die Reproduzierbarkeit des Ergebnisses für das Alaninderivat nicht so hoch wie für das Phe-Derivat. Möglicherweise liegt das an einem auftretenden Keten-Intermediat, das im Fall des Alanins weniger sterisch gehindert ist als für Phenylalanin, wodurch die Racemisierungstendenz erhöht werden könnte.

Es wurde daher die alternative Route von CHEN *et al.*^[57] durchgeführt, um einen Vergleich der Enantiomerenüberschüsse zu ziehen (Schema 3.16).



Schema 3.16: Die Kupplung von 8AQ wurde in diesem Fall ausgehend von Cbz-Ala-OH mit EDC/4-Dimethylaminopyridin (DMAP) durchgeführt. Danach wurde die Cbz-Schutzgruppe hydrogenolytisch entfernt und das freie Amin wurde Phth-geschützt. Das Produkt **7** wurde in 78% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von 98% erhalten.

Die Route aus Schema 3.16 ist im allgemeinen verlässlicher für die Synthese von enantiomerenreinem Ala **7**, jedoch ist der Nutzen des zusätzlichen Aufwands fraglich. Weiterhin ist anzumerken, dass diese Kupplungsbedingungen nicht auf Phth-geschützte Aminosäuren zu übertragen sind. Die Kupplung von Phth-phe-OH mit 8AQ und EDC/DMAP führte in quantitativen Ausbeuten zu D-**12** mit nur 17% *ee*. Die Synthese von Lysinderivaten für die C–H Aktivierung wie Phth-Lys(Phth)-8AQ und Phth-Lys(Cbz)-8AQ mit Hilfe der DMAP-vermittelten Kupplung führte ebenfalls zum Verlust der Stereochemie. In einer kürzlich erschienen Publikation zur Synthese des Streptids gelang die Kupplung von Lysinderivaten mit HATU unter Erhalt der Stereochemie.^[109] Lediglich die Synthese von Cbz-Pro-8AQ (**110**) ist mit DMAP-vermittelter Kupplung unter vollständiger Stereoretention zu erreichen (99% *ee*) und stellt eine praktikablere Methode zur Säurechlorid-Generierung dar. Mit den enantiomerenreinen Edukten für die C–H Aktivierung wurde zunächst die Indoylierung Alanins zur Generierung von Tryptophanderivaten untersucht. Die Reaktion bedurfte eines *screenings* von Silbersalzen und Säureadditiven (AgTFA, AgBF₄, Ag₂CO₃ und Ag₂CO₃/(BnO)₂PO₂H), um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Als Silbersalz der Wahl wurde AgTFA (1.5 eq) ermittelt, sodass 1.5 eq *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3-iodindol mit 10 mol% Pd(OAc)₂ in *t*-AmylOH (oder *t*-AmylOH/1,2-Dichlorethan (DCE) 2:1) bei 60 °C das Tryptophanderivat **109** in 83% Ausbeute hervorbrachte. Das Protokoll ermöglichte die Kupplung weiterer Indol- und Benzofuranderivate (Schema 3.17).



Schema 3.17: Die Indoylierung von Phth-Ala-8AQ verläuft in hohen Ausbeuten nach den optimierten Bedingungen und bedarf nur einen geringen Überschuss des Indolhalogenids. Es zeigte sich, dass bei größeren Ansätzen die Verwendung des Cosolvens DCE die Bildung von Präzipitaten verhinderte, sodass die Reaktion verlässlicher wurde. Die Mehrfacharylierung sowie die mögliche Erosion des Stereozentrums wurden in dieser Reaktion nicht beobachtet.

Eine Reihe von Trp-Derivaten konnte in hohen Ausbeuten in Gramm-Maßstäben synthetisiert werden. Sogar das empfindliche 3-Iodobenzofuran konnte zur Bildung eines Trp-Analogons in 57% Ausbeute verwendet werden.

Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit NEt₃ versetzt, um die entstandene, äquimolare Menge an Trifluoressigsäure (TFA) zu neutralisieren. Je nach verwendetem Silbersalz entsteht ein Äquivalent der entsprechenden Säure. TFA ist sauer genug, um das 8AQ zu protonieren, wodurch die sonst übliche, direkte säulenchromatographische Reinigung nicht möglich ist. Zunächst muss die Säure entfernt werden, um eine effiziente Säulenchromatographie zu ermöglichen.

Letztlich bietet die Reaktion Vorteile gegenüber anderen Verfahren zur Trp-Synthese wie z. B. der NEGISHI-Reaktion, die einer stark elektronenziehenden *N*-Schutzgruppe des Indols bedarf, um die oxidative Addition zu beschleunigen.^[7,224] Im Fall der C–H Aktivierung zeigte sich, dass sich mit der für die SPPS-angestrebte Boc-Schutzgruppe bessere Ausbeuten erzielen lassen als mit einer Tosylschutzgruppe, da elektronenreiche Halogenide in einem Pd(IV)-Katalysezyklus oft reaktiver sind. Die Differenzierung zwischen Iodid- und Bromidresten ist möglich, sodass halogenierte Trp-Derivate zugänglich sind, die in der Synthese fluoreszenter Verbindungen eingesetzt werden und *late-stage* modifiziert werden können.^[225–227]

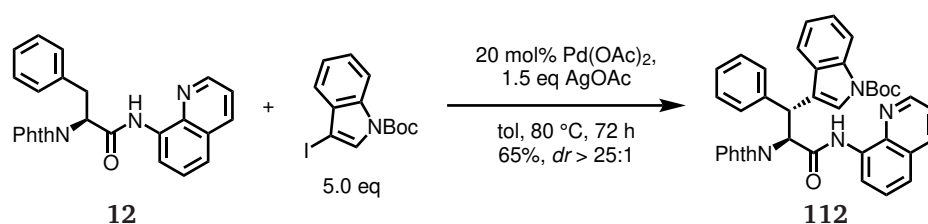
Hinweise an den Experimentator. Die Pd/C-katalysierte Hydrogenolyse von Cbz-Schutzgruppen an Substraten mit 8AQ-Amiden geht in den meisten Fällen mit einer erheblichen Katalysatorvergiftung einher. Durch Säurezusätze kann anteilig die Hydrierung des Pyridinrings geschehen. Ebenso ist auf die Qualität des Phthalsäureanhydrids in der Phth-Schützung zu achten. Teilweise geöffnetes PhthO kann durch das Refluxieren in Ac₂O geschlossen werden. Die säulenchromatographische Reinigung von Ala **7** und Phe **12** birgt die Schwierigkeit, dass die Verbindungen auskristallisieren können. Dieses Problem kann umgangen werden, wenn die Rohprodukte in einer konzentrierten Lösung in Dichlormethan (DCM) aufgetragen werden und ein *dry load* vermieden wird. AgTFA kann durch Rühren von Ag₂CO₃ in TFA und anschließender Evaporation dargestellt werden und genügt für die effiziente Darstellung der Trp-Derivate. Die Lagerung von AgTFA sollte lichtgeschützt und unter Schutzgasatmosphäre geschehen.

3.2.2 Die β -Methylenmodifikation

3.2.2.1 Die Synthese der Derivate Wrf, Wsf und Wsy

Zur Synthese von β,β -Diaryl- α -aminosäuren wurde, nach der ersten Arylierung Alanins oder der Verwendung von Phe-Derivaten, die dirigierte β -Methylenarylierung angestrebt. Wie bereits erwähnt kann durch die Reihenfolge der Einführung der zwei aromatischen Reste an das Alaningerüst die Stereochemie der β -Position gesteuert werden. Es ist jedoch zu beachten, dass für die Synthese von β -Phenyltryptophanen zwei Aromaten, nämlich Phenyljodid und ein 3-Iodindolderivat, verwendet werden, die sich stark in ihrem sterischen Anspruch sowie in der Elektronik unterscheiden. Das verwendete Iodindol ist um einige Größenordnungen weniger reaktiv als das Phenyljodid, was auf sterische Gründe zurückzuführen ist. Es ist allerdings zu erwarten, dass durch den fünfgliedrigen Ring im Indol eine höhere Spreizung des Iodsubstituenten zur Benzoannelierung auftritt, sodass die Indolderivate zumindest reaktiver sind als sterisch gehinderte, *o*-substituierte Arylhalogenide.^[108]

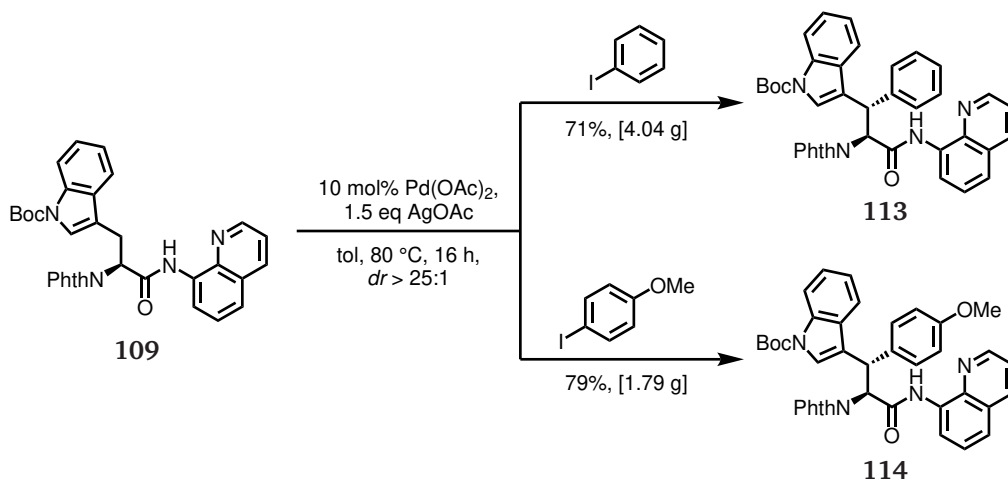
Zunächst wurde die Indoylierung von Phe **12** vorgenommen. Die gefundenen Bedingungen sind in Schema 3.18 gezeigt.



Schema 3.18: Für die Indoylierung von Phth-Phe-8AQ zur Darstellung von Phth-Wrf(Boc)-8AQ wurden Kompromissbedingungen gefunden, die durch eine hohe Katalysatorbeladung und eine hohe Konzentration vom Indolderivat die Arylierung in drei Tagen mit guten Ausbeuten von 65% erreichten. Der *dr* der Reaktion beträgt > 25:1 und der *ee* des verwendeten Edukts bleibt erhalten.

Es werden nur geringe Mengen des Lösungsmittels Toluol hinzugefügt, um eine rührbare Mischung zu erhalten. Ferner durfte die Temperatur nicht über 80 °C eingestellt werden, da sich andernfalls das Indolhalogenid zersetzte. Überschüsse des Indolhalogenids, das in 5.0 eq eingesetzt wird, können nach der Reaktion reisoliert und in Folgereaktionen eingesetzt werden. Da das Edukt und das Produkt erneut den selben R_f-Wert haben, wird auch diese Reaktion mit Hilfe eines ¹H-Roh-NMR-Spektrums auf Vollständigkeit überprüft. Die Indoylierung ist ohne Ausbeuteverluste im Multigramm-Maßstab durchführbar.

Für die Synthese von Phth-Wsf(Boc)-8AQ (**113**) wurde das Trp-Derivat **109** Pd-katalysiert mit Phenyljodid gekuppelt. Trp **109** konnte ebenfalls mit 4-Iodanisol umgesetzt werden, um zum entsprechenden Trp/Tyr-Hybrid **114** (Phth-Wsy(Boc,Me)-8AQ) zu gelangen (Schema 3.19).



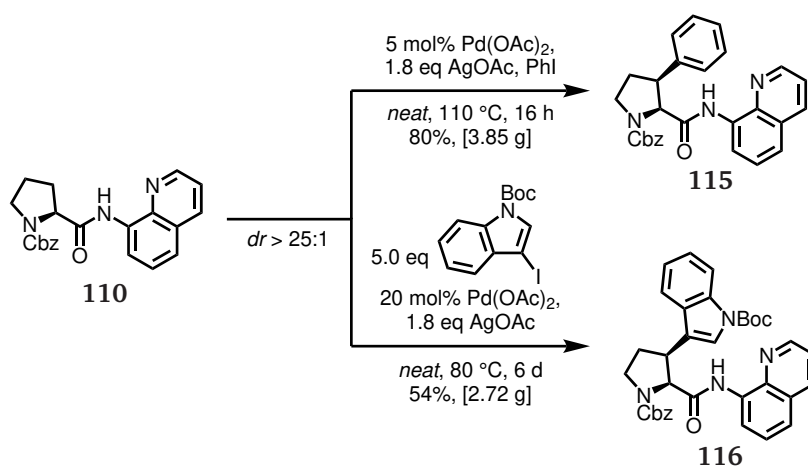
Schema 3.19: Die Arylierung von Phth-Trp(Boc)-8AQ liefert mit Phenyljodid Phth-Wsf(Boc)-8AQ (**113**) und mit 4-Iodanisol Phth-Wsy(Boc,Me)-8AQ (**114**) in sehr guten Ausbeuten, sogar bei großen Ansätzen. Die Reaktionen verlaufen unter optimaler Stereokontrolle, sodass das weniger bevorzugte Diastereomer auch in diesen Reaktionen nicht nachweisbar ist (*dr* > 25:1). Es ist ersichtlich, dass auch in diesem Fall das elektronenreichere Arylhalogenid die besseren Ausbeuten erzielt.

Die Reaktionen der β -Methylenaktivierung wurden in einer deutlich höheren Konzentration, nahezu *neat*, durchgeführt als beispielsweise die Monoindoylierung aus Schema 3.17 (S. 47). Es wurden nur geringe Mengen an Toluol hinzugefügt, um das Rühren der Reaktionsmischung zu erleichtern. Die Reaktionen, die bei einer Konzentration von 1 M ablaufen, werden auf diese Weise wesentlich beschleunigt und liefern vollständigen Umsatz nach nur 16 h.

Hinweise an den Experimentator. Die Reaktionstemperatur ist um 80 °C zu halten, da sonst die Boc-Schutzgruppe der Indolreste fragmentieren kann. Sollten andere Schutzgruppen wie Ts zum Einsatz kommen, kann die Reaktionstemperatur gesteigert werden. In der Synthese von **112** entsteht eine rot/orange Färbung, die sich durch eine säulenchromatographische Reinigung nicht vom Produkt abtrennen lässt. Diese Verfärbung ist nicht im NMR-Spektrum zu identifizieren und hat keine Auswirkungen auf die folgende Stufe.

3.2.2.2 Die β -Modifikation weiterer Aminosäuren

Neben der erfolgreichen Synthese von β -Aryltryptophanen wurden weitere α -Aminosäuren der C–H Funktionalisierung unterworfen. Für die Synthese von β -modifizierten Prolinderivaten, die durch ihre Ringstruktur die Topologie von Peptiden maßgeblich beeinflussen können,^[228–231] wurden dirigierte C–H Aktivierungen ausgehend von Cbz-Pro-8AQ durchgeführt.^[59,232] Frühere Veröffentlichungen haben sich ebenfalls mit der Synthese von Prolin-Hybriden mit anderen α -Aminosäuren auseinandergesetzt.^[233–238] In Schema 3.20 ist die Synthese von β -Arylprolinderivaten über die dirigierte C–H Aktivierung gezeigt.



Schema 3.20: Die Arylierung von Cbz-Pro-8AQ mit Phenyliodid liefert Cbz-Fsp-8AQ (**115**), mit dem Indolhalogenid Cbz-Wsp(Boc)-8AQ (**116**). Es ist anhand der Katalysatorbeladungen und Reaktionszeiten deutlich zu erkennen, dass die unten dargestellte Indoylierung des Prolins **110** wesentlich anspruchsvoller ist. Die Phenylierung kann bei hohen Temperaturen und geringer Katalysatorbeladung effizient durchgeführt werden.

Durch die Ringstruktur des Prolins verläuft auch diese Reaktion unter hervorragender Substratkontrolle und generiert ausschließlich die *cis*-Isomere. Durch die harzartige Viskosität des Prolins **110** war es möglich die Reaktionen ohne zugesetztes Lösungsmittel durchzuführen, um die Reaktionsdauer zu verkürzen.

Um die Konformation der dargestellten Prolinderivate zu bestimmen, wurden ROESY-Spektren aufgenommen. Durch zufällig isochrome β - und δ -Protonen in Fsp **115** ist die Ermittlung des Ring-*puckerings* allein aufgrund der ROESY-Kontakte nicht zuverlässig. Daher wurden die ROESY-Spektren durch HMBC-Spektren ergänzt, sodass die Konformation der β -phenylierten Prolinderivats **115** in Lösung ermittelt werden konnte (Abbildung 3.5).

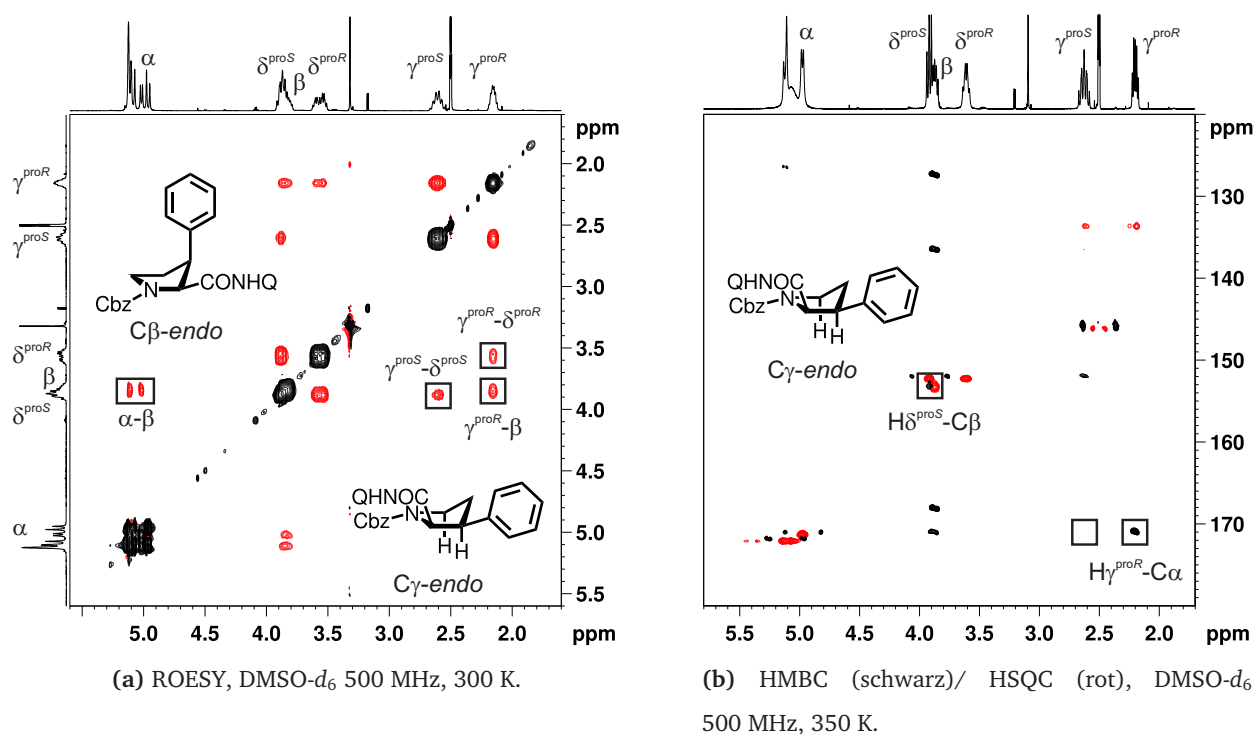


Abbildung 3.5: Die Konformation des Fsp-Derivats **115** lässt sich durch die zufällig isochrone Verschiebung der β - und δ^{proS} -Protonen nicht eindeutig bestimmen. Es kommen nach dem ROESY-Spektrum sowohl die $C\beta\text{-endo}$ -Konformation, als auch die $C\gamma\text{-endo}$ -Konformation in Frage. Durch die Dieder-Winkelabhängigkeit (starke Kontakte bei 180° ^[239]) der HMBC-Kontakte wurde in (b) verifiziert, dass $H\gamma^{\text{proR}}$ und $C\alpha$ annähernd antiperiplanar angeordnet sind. Selbiges trifft für $H\delta^{\text{proS}}$ und $C\beta$ zu, sodass die $C\gamma\text{-endo}$ -Konformation angenommen werden kann.

Die $C\gamma\text{-endo}$ -Konformation wurde ebenfalls in der Kristallstruktur von Boc-Fsp-OMe gefunden.^[240] Die angenommene Konformation ist die Folge des sterisch dominierenden Phenylsubstituenten, der sich von elektronegativen Substituenten am Prolinring im Einfluss auf die Konformation unterscheidet.^[241]

Die Konformation von Fsp **115** konnte mit der des Wsp **116** verglichen werden. Da in Wsp **116** kein ROESY-Kontakt zwischen dem Proton δ^1 des Indols und des δ^{proS} -Protons des Prolinrings zu erkennen ist, ist ein *C β -endo-pucker* ausgeschlossen. Analog zu Fsp **115** sind in Abbildung 3.6 sowohl das ROESY-Spektrum, als auch ein *overlay* der HSQC- und HMBC-Spektren gezeigt.

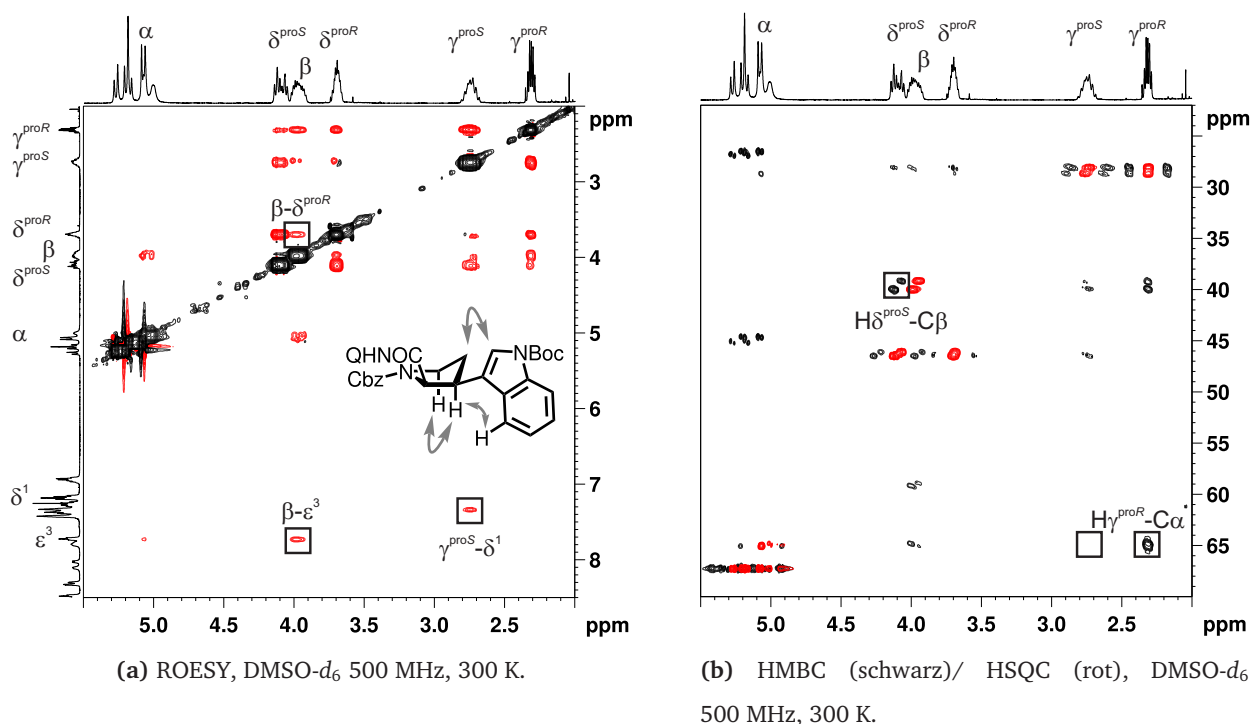


Abbildung 3.6: Die Konformation des Wsp-Derivats **116** konnte mit Hilfe des ROESY-Spektrums bestimmt werden, da die Signaldispersion größer ist als im Fall des Fsp. Es zeigt sich der diaxiale Kontakt zwischen den Protonen β und δ^{proR} . Für beide β -Arylproline **115** und **116** wurde daher ein *C γ -endo-pucker* ermittelt. Das HMBC-Spektrum zeigt wie im Fall des Fsp die auffälligen, winkelabhängigen $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen $\text{H}\gamma^{\text{proR}}$ und $\text{C}\alpha$, sowie $\text{H}\delta^{\text{proS}}$ und $\text{C}\beta$.

Die winkelabhängigen 3J -Kopplungen im HMBC-Spektrum enthalten wertvolle konformationelle Informationen, die die NOE-basierten Daten sinnvoll ergänzen können.^[242,243]

Die NOE-Daten wurden für die Generierung zweier Strukturmodelle von Fsp und Wsp herangezogen (Abbildung 3.7).

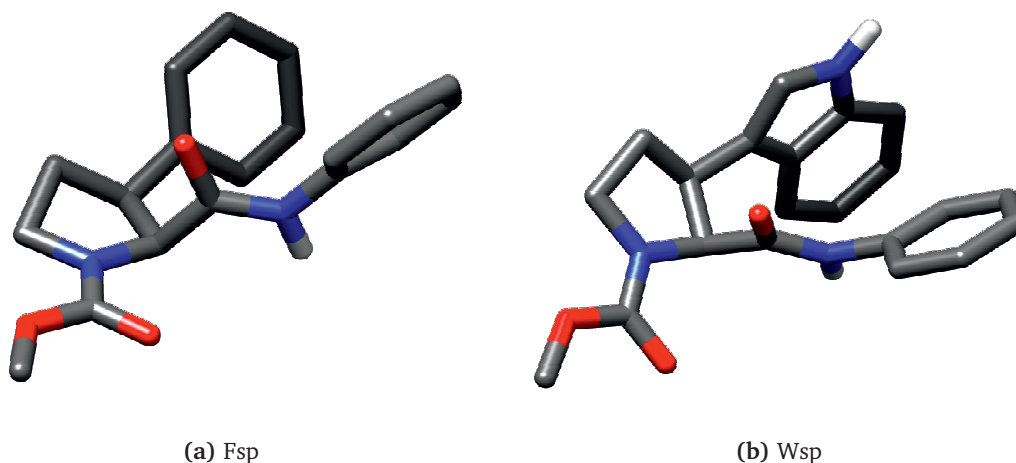
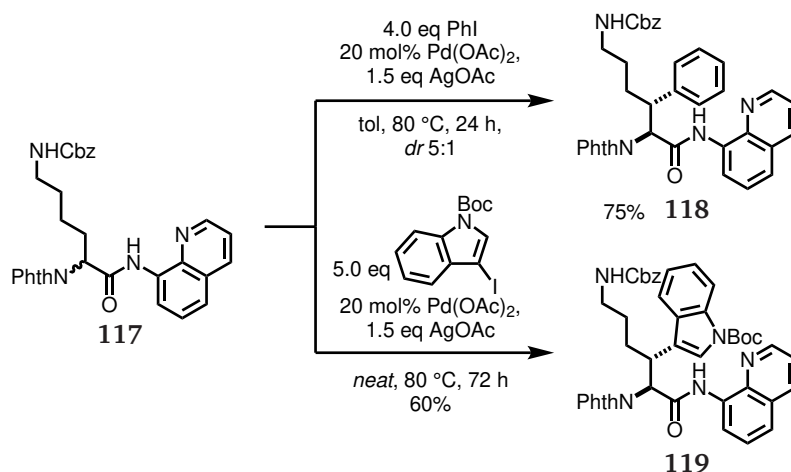


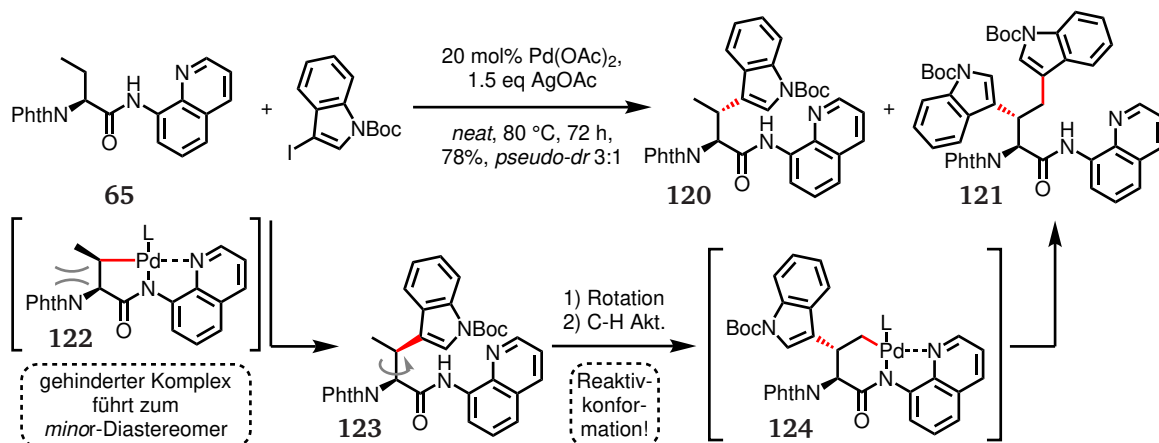
Abbildung 3.7: Die (vereinfachten) Strukturmodelle von Fsp und Wsp zeigen den $C\gamma$ -endo-pucker beider Verbindungen. Die NOE-Kontakte der Indolseitenkette von Wsp deuten auf die gezeigte Ausrichtung des Indolrestes hin.

In der Modifikation anderer Aminosäuren zeigte sich, wie erwartet, eine schlechtere Diastereoselektivität der Reaktion, die auf dem geringeren sterischen Anspruch der Alkylseitenkette im Vergleich zu aromatischen Resten beruht. Zusätzlich sind Alkylketten ungleich flexibler und vermindern daher die substratkontrollierende Wirkung des Palladazyklus. Die Arylierung des Lysinderivats **117** ist in Schema 3.21 gezeigt.



Schema 3.21: Die Arylierung von Phth-Lys(Cbz)-8AQ (**117**) mit Phenyliodid verlief mit einer Diastereoselektivität von 5:1, jedoch konnte das Mindermengendiastereomer nicht isoliert werden. Das Hauptdiastereomer **118** wurde in 75% Ausbeute isoliert. Die Indoylierung von **117** lieferte rund 60% Ausbeute von **119**, jedoch konnte die Bildung eines zweiten Diastereomers nicht nachgewiesen werden, da das zweite Diastereomer vermutlich zufällig isochron im ¹H-NMR-Spektrum zu **119** ist.

Ein weiteres, attraktives Synthesziel, das über die C–H Aktivierung zu erreichen ist, sind β -methylierte α -Aminosäuren. Je nach gewünschtem Diastereomer erfolgt die Synthese über die Arylierung von Abu oder der β -Methylierung aromatischer Aminosäuren nach der C–H Aktivierungsmethodik.

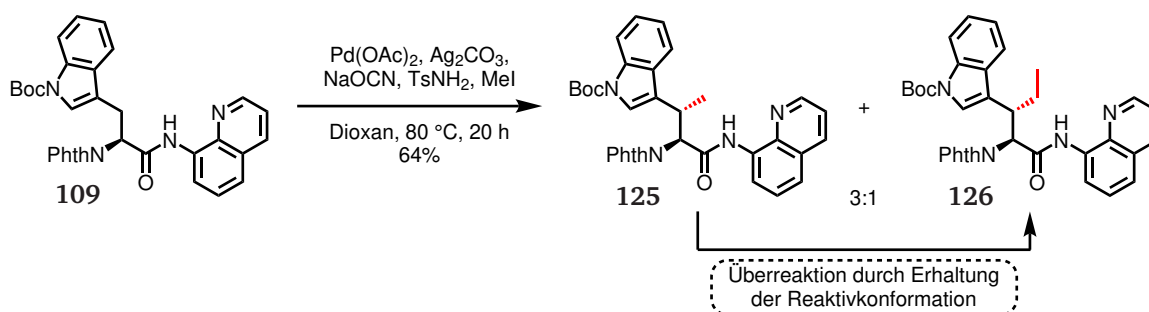


Schema 3.22: Die Arylierung von Phth-Abu-8AQ (65) offenbarte mechanistische Feinheiten durch die Bildung des Nebenprodukts 121. Die abgebildete Hypothese des Reaktionsmechanismus zeigt, dass das Mindermengendiastereomer 123 durch die Rotation um χ_1 erneut eine Reaktivkonformation erreichen kann. Dadurch wird die γ -C–H Aktivierung ermöglicht und das Produkt 121 gebildet, das repräsentativ für die Menge des *minor*-Diastereomers 123 ist. Aus dem Verhältnis von 120 und 121 kann daher ein *pseudo-dr* von 3:1 abgeleitet werden.

Die Produkte 120 und 121 konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden, sodass es noch der Optimierung der Reaktion bedarf, um die Bildung des β,γ -Arylierungsprodukts 121 zu vermeiden. Der erste Schritt könnte in der Verringerung der Reaktionstemperatur liegen.

Neben der Arylierung von Abu wurde ebenfalls die Methylierung von Alanin- und Tryptophan-derivaten untersucht. In den Reaktionen nach CHEN *et al.* zeigte sich, dass die Verwendung von Methyljodid in der C–H Aktivierung zur Alkylierung des (BnO₂)PO₂H-Katalysators führte, wodurch die Reaktion vorzeitig zum Erliegen kam. Dieses Phänomen wurde von CHEN *et al.* nicht beschrieben.^[52]

Es wurde daher ein weiteres Verfahren nach SHI *et al.*^[54] durchgeführt, das allerdings ähnliche Resultate wie in Schema 3.22 dargestellt erbrachte (Schema 3.23).



Schema 3.23: Die β -Methylierung von Phth-Trp(Boc)-8AQ (**109**) zeigte, dass das gewünschte Produkt **125** zwar gebildet wird, aber durch die Erhaltung der Reaktivkonformation die γ -C–H Methylierung durchlaufen kann. Es müssen daher Faktoren gefunden werden, die die γ -C–H Aktivierung hemmen, um die Effizienz der Synthese von **125** zu verbessern.

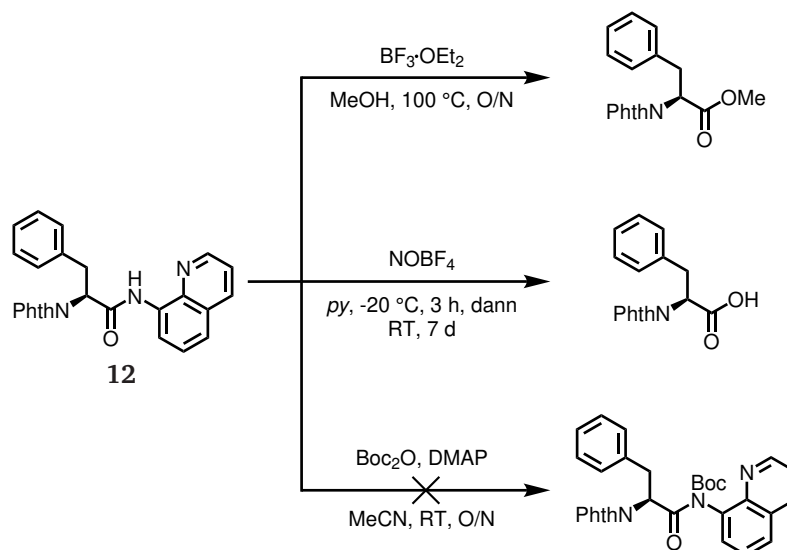
Es ist zusammenzufassen, dass gerade die anspruchsvolle β -Methylierung weitere Einsichten in den Mechanismus der C–H Aktivierung erbrachte. Sowohl die β -Methylierung als auch die β -Arylierung aliphatischer Seitenketten von α -Aminosäuren bergen die Gefahr einer Überreaktion durch die Erhaltung der Reaktivkonformation. Es ist daher von Nöten, die Reaktionsbedingungen in sensiblem Maß zu optimieren, um den Reaktionspfad der γ -C–H Aktivierung zu unterdrücken.

3.2.3 Der Weg zu SPPS-kompatiblen Bausteinen

3.2.3.1 Das Konzept der Amiddestabilisierung

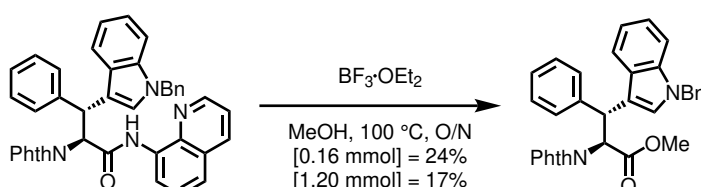
Ein entscheidender Nachteil bei der Verwendung von Amid-verknüpften, dirigierenden Gruppen ist die oft schwierige Abspaltung.^[36,59,86,87] Gerade bei der Synthese von α -Aminosäurebausteinen für die SPPS ist neben der intakten Stereochemie eine passende Dekoration des Bausteins mit orthogonalen Schutzgruppen unerlässlich. In der Konsequenz bedeutet dies, dass in der Synthese der Fmoc-Bausteine oft nur milde Bedingungen realisierbar sind, um sowohl die Stereochemie als auch die orthogonalen Schutzgruppen der Seitenketten zu erhalten. Diese Voraussetzungen für eine erfolgreiche Synthese stehen jedoch im Kontrast zu den Eigenschaften der zu brechenden Amidbindung der DG, die durch die hohe Resonanzstabilisierung besonders stabil ist. Die bereits bekannten, jedoch recht harschen Bedingungen zur Abspaltung der dirigierenden Gruppen wurden auch für die Modifikation der dargestellten Verbindungen angewandt und werden im Folgenden erläutert. In Schema 3.24 sind Abspaltversuche von 8AQ aufgeführt, deren Strategien in der Lite-

ratur häufiger angewendet wurden.



Schema 3.24: Die Abspaltung des 8AQ-Auxiliars erwies sich als sehr schwierig. Die dargestellten Schemata zeigen lediglich eine prinzipielle Reaktivität an. Die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Methanolyse ist einer der häufigsten Ansätze 8AQ zu entfernen.^[32,69,91] In der Tat zeigte das ^1H -Roh-NMR-Spektrum vollständigen Umsatz nach einer Nacht bei 100 °C. Der Ansatz wurde verworfen und komplexere Substrate wurden untersucht. Die nitrosative Spaltung mit NOBF_4 ^[96] zeigte eine generelle Reaktivität, jedoch war der Umsatz erst nach einer Woche vollständig und das Produkt konnte nur in unzureichender Reinheit isoliert werden. Ferner zeigte sich die Boc-Aktivierung des Amids, die öfter herangezogen wird,^[35] als untauglich.

Die Boc-Aktivierung des YU-Methoxyamids hingegen war erfolgreich und lieferte gute Ausbeuten der freien Säure (Schema 3.12, S. 43). Außerdem wurde auch die Boc-Aktivierung von Cbz-Fsp-8AQ (**115**) beobachtet,^[101] jedoch zersetzte sich das Produkt durch eine zu lange Reaktionsführung wieder zum Edukt und konnte nicht isoliert werden. Ferner führte eine stark saure Hydrolyse mit $\text{TfOH}/\text{H}_2\text{O}$ in Toluol von **12** zur Zersetzung.^[90] Die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Methanolyse wurde im Anschluss auf ein komplexeres Substrat übertragen (Schema 3.25).



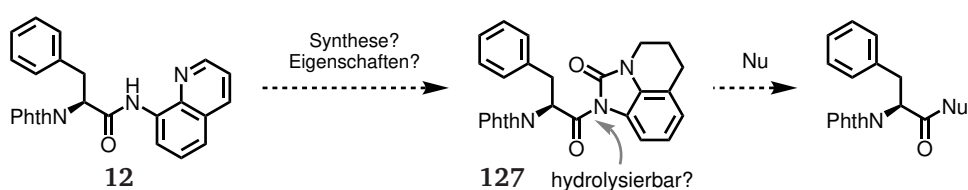
Schema 3.25: Die Abspaltung des 8AQ-Auxiliars am Phth-Wrf(Bn)-8AQ mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zur Synthese des korrespondierenden Methylesters war nicht tauglich. Bei größeren Ansätzen brach die Ausbeute weiter ein und lieferte nur 17% des gewünschten Produkts.

Die H_2SO_4 -vermittelte Methanolyse führte in diesem Fall erneut zur Zersetzung des Edukts.^[89] Es wurden weitere Abspaltungsversuche von 8AQ in der Bachelorarbeit von GREGORY KAVALEROV auf Prolin-basierten Strukturen durchgeführt.^[232] Diese umfassten eine LiOH-vermittelte Verseifung in Methanol,^[64] eine saure Methanolyse mit *p*-TsOH^[88] und die Nickel-katalysierte Methanolyse.^[104] Letztere wurde intensiv untersucht und mit Mikrowellenunterstützung (20 mol% $\text{Ni}(\text{tmhd})_2$ 140 °C, 20 bar, 300 W, 8 h) auf 44% Ausbeute verbessert. Dies entsprach der Maximalleistung der verwendeten Mikrowelle. Alle anderen Reaktion erbrachten entweder keinen Erfolg oder waren mit der Schutzgruppenstrategie inkompatibel. Diese Bedingungen wurden nicht weiter verfolgt.

Es zeigte sich somit, dass alternative Methoden zur Abspaltung der dirigierenden Gruppe 8AQ erarbeitet werden mussten.

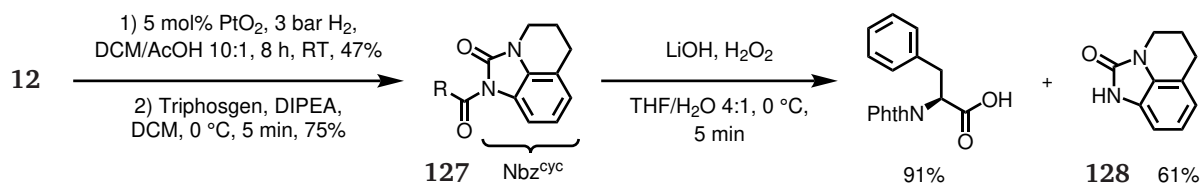
3.2.3.2 Proof-of-principle: Destabilisierte 8AQ-Amide

Die zuvor beschriebenen Resultate machen deutlich, dass die Spaltung der stabilen 8AQ-Amide selbst unter harschen Reaktionsbedingungen unvollständig verläuft. Es wurde daher eine neue Methode zur Destabilisierung des 8AQ-Amids entwickelt, die auf der Inkorporierung einer Acylharnstoffstruktur beruht. Ähnliche Strukturen wurden bereits als Acylierungsreagenzien,^[244,245] Thioester-Surrogate in der NCL^[206–209] oder in Form von *safety-catch linkern*^[246,247] eingesetzt. Schema 3.26 zeigt das Konzept der möglichen Amidaktivierung anhand von Phth-Phe-8AQ (**12**).



Schema 3.26: Das Konzept der Amidaktivierung von 8AQ-Amiden basiert auf den reaktiven *N*-Acylharnstoffstrukturen.

Doch wie ist eine solche Struktur **127** zu erreichen und wird sie die gewünschten Eigenschaften zeigen? Anfängliche Versuche wurden mit Hilfe der PtO_2 -katalysierten Hydrierung von Pyridinringen^[248,249] und folgender Harnstoffzyklisierung durchgeführt. Es gelang schließlich, den Harnstoff **127** mit Lithiumhydroperoxid zu verseifen und die freie Säure in 91% Ausbeute zu generieren (Schema 3.27).

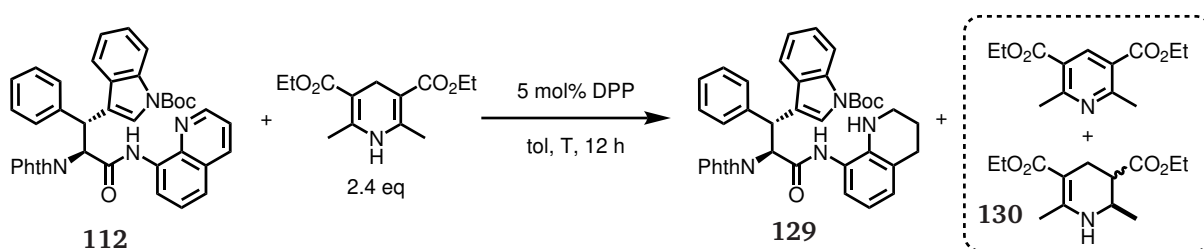


Schema 3.27: Die vorläufige Aktivierung des 8AQ-Amids **12** wurde durch die Hydrierung mit ADAM's-Katalysator in 47% Ausbeute durchgeführt. Das erhaltene Tetrahydrochinolin wurde mit Triphosgen zum Harnstoff **127** in 75% Ausbeute umgesetzt und konnte in der Folge unter milden Bedingungen und einer Ausbeute von 91% hydrolysiert werden.^[26] In Anlehnung an das Nbz von DAWSON *et al.*,^[206] wurde der Harnstoff in dieser Weise abgekürzt: 5,6-Dihydro-4H-imidazo[4,5,1-*ij*]chinolin-2(1H)-on (Nbz^{cyc}).

Es ist zu erwähnen, dass es in der Hydrolyse genügte, eine basisch/saure Extraktion durchzuführen, um Phth-Phe-OH und den abgespaltenen Harnstoff **128** voneinander zu trennen. Außerdem war es möglich, durch den großen Überschuss von H₂O₂ (1.1 eq LiOH, 8.8 eq H₂O₂) die Öffnung des Phthalimids zu vermeiden. Die Hydrierung mit PtO₂ war jedoch nur in stark variablen Ausbeuten möglich und ließ sich kaum auf andere Substrate übertragen. Daher musste für diesen Reaktionsschritt eine alternative Methode erarbeitet werden, die verlässlich hohe Ausbeuten auch in größeren Maßstäben ermöglicht.

3.2.3.3 Die Transferhydrierung mit Hilfe des HANTZSCH-Esters

In der Folge wurde die BRØNSTED-säurekatalysierte Transferhydrierung von Chinolinen mit HANTZSCH-Ester (HE) als Methode zur Reduktion von 8AQ-Amiden in Betracht gezogen. Es gelang RUEPING *et al.* einfachere Chinolinderivate sowohl racemisch als auch enantioselektiv zu reduzieren, indem HANTZSCH's-Ester als Hydridquelle unter katalytischen Mengen einer (chiralen) Phosphorsäure eingesetzt wurde.^[250–254] Die Methode bietet milde Bedingungen und ist sogar mit peptidischen Verbindungen kompatibel.^[255] Zunächst wurde die HE-Reduktion an Phth-Wrf(Boc)-8AQ (**112**) erprobt (Schema 3.28).

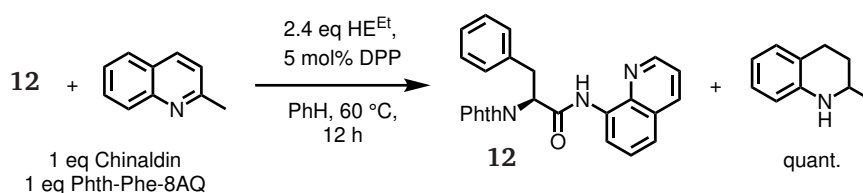


Schema 3.28: Die HE-Reduktion von Phth-Wrf(Boc)-8AQ (**112**) wurde nach den Standardbedingungen von RUEPING durchgeführt und generierte das gewünschte Produkt, allerdings in geringen Ausbeuten. Diphenylphosphat (DPP).

Tabelle 3.1: Die HE-Reduktion bei verschiedenen Temperaturen nach RUEPING *et al.*^[251]

Temperatur	Zeit	Umsatz
60 °C	12 h	42%
80 °C	12 h	22%
RT	21 d	94%

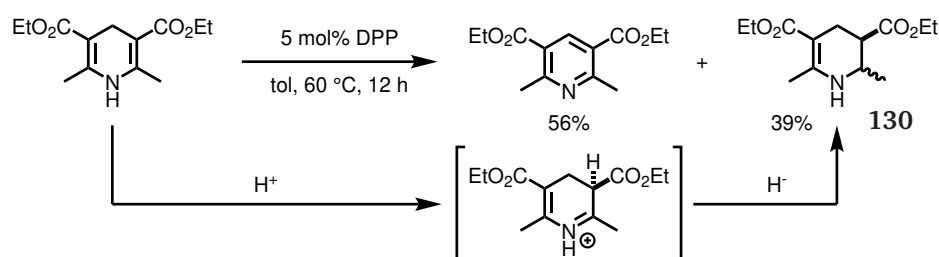
Es wurde deutlich, dass durch die Temperaturerhöhung geringere Umsätze zu verzeichnen waren. Der Grund dafür lag in der Bildung des Nebenprodukts **130**, was auf eine Disproportionierungsreaktion des HE schließen lässt. Diese Disproportionierung ist ein eher selten beobachtetes Phänomen,^[256,257] und wurde von RUEPING *et al.* nicht beschrieben. Durch diese Nebenreaktion werden zwei Moleküle des HE verbraucht und die Reduktion des 8AQ kann nicht weiter voranschreiten. Es wurde deshalb eine Konkurrenzreaktion zwischen Phe **12** und Chinaldin, einem typischen Substrat der HE-Transferhydrierung, angesetzt (Schema 3.29).



Schema 3.29: Das Konkurrenzexperiment zwischen Phth-Phe-8AQ und Chinaldin zeigte, dass ausschließlich Chinaldin reduziert wurde. Das 8AQ-Amid **12** ging unverändert aus der Reaktion hervor.

Das Konkurrenzexperiment zeigte, dass nur Chinaldin reagierte und Phe **12** nicht umgesetzt wurde. Das 8AQ-Amid ist somit ein unreaktiveres Substrat für die HE-Reduktion, was zum einen an der fehlenden Methylgruppe liegt, die die Stabilisierung kationischer Intermediate begünstigt, zum anderen wird die Elektronendichte des Rings durch den π -Donoreffekt des Amids erhöht.

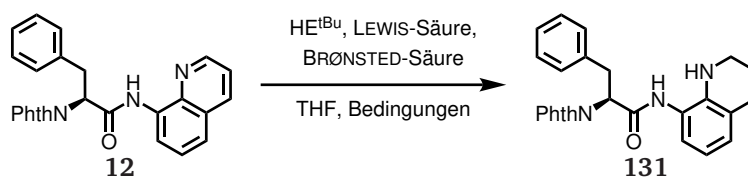
Die Disproportionierung des HE wurde daraufhin weiter untersucht. Sollte kein geeigneter Reaktionspartner vorhanden sein, so sollte die Disproportionierung auftreten. Es wurde daher die Reaktion ohne ein Substrat angesetzt (Schema 3.30).



Schema 3.30: Die Disproportionierungsreaktion des HE trat auch ohne Substrat auf. Als mechanistische Hypothese wurde eine C-Protonierung, gefolgt von einer Reduktion des Iminiums mit einem weiteren Molekül HE aufgestellt.^[250]

Ein ähnlicher Aufbau wurde 2008 von BARBE und CHARETTE beschrieben, jedoch wurde in dieser Arbeit das Disproportionierungsprodukt **130** nicht erwähnt. Das HANTZSCH-Pyridin wurde aber in vergleichbarer Ausbeute isoliert (53%).^[258]

In der Folge wurden Bedingungen gesucht, um die Ausbeute der Reaktion zu steigern und die Reaktionszeit zu senken. Zunächst wurde das Lösungsmittel auf Tetrahydrofuran (THF) gewechselt, damit auch lösliche LEWIS-Säuren eingesetzt werden konnten, die durch die Koordination des Amidsauerstoffatoms dessen π -Donor-Charakter verringern können. Es wurden schwächere BRØNSTED-Säuren als DPP verwendet, um die C-Protonierung des HE zu behindern und den alternativen Reaktionspfad der Disproportionierung einzudämmen. Weiterhin wurde der tBu-HE eingesetzt, um die säulenchromatographische Trennung zu erleichtern (Schema 3.31, Tabelle 3.2).



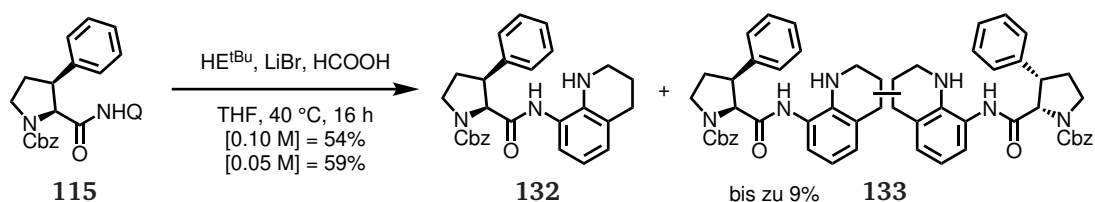
Schema 3.31: Das screening der HE-Reduktion.

Tabelle 3.2: Die Bedingungen des screenings der HE-Reduktion. Die Reaktionen wurden im 50 mg-Maßstab mit 2.4 eq HE^{tBu} und 1.0 eq LEWIS- und BRØNSTED-Säure durchgeführt.^[26] ^a Ohne HE^{tBu} durchgeführt. ^b 0.25 eq wurden genutzt. ^c 2.4 eq wurde genutzt.

Eintrag	LEWIS-Säure	BRØNSTED-Säure	Temperatur	Zeit	Umsatz
1	–	DPP	60 °C	12 h	18%
2	LiBr	DPP	60 °C	12 h	78%
3	LiBr	HCOOH	60 °C	12 h	86%
4	–	HCOOH	60 °C	24 h	–
5	LiBr	–	60 °C	24 h	–
6 ^a	LiBr	HCOOH	60 °C	24 h	–
7	LiCl	HCOOH	60 °C	12 h	85%
8	LiI	HCOOH	60 °C	12 h	72%
9	LiBr ^b	HCOOH ^b	60 °C	12 h	27%
10	LiBr ^c	HCOOH ^b	60 °C	12 h	85%
11	LiBr ^c	HCOOH	60 °C	12 h	90%
12	LiBr	HCOOH	40 °C	16 h	99%
13	LiBr	HOAc	40 °C	16 h	27%

Es zeigte sich, dass der Einsatz von LiBr den Umsatz stark erhöhte (Eintrag 1 und 2). Schwächere BRØNSTED-Säuren wie HCOOH erhöhen den Umsatz weiter auf 86% (Eintrag 3), aber genügen nicht mehr, um die Reaktion eigenständig zu katalysieren (Eintrag 4). Der Einsatz von lediglich der LEWIS-Säure oder das Weglassen des HE erzeugen wie erwartet keinen Umsatz (Eintrag 5 und 6). Die Verwendung von LiCl oder LiI führten nicht zu einer Verbesserung (Eintrag 7 und 8). Die optimalen Ergebnisse wurden in Eintrag 12 erzielt und wurden fortan als Standardbedingungen für die modifizierte HE-Reduktion eingesetzt. Das Resultat, dass Ameisensäure die Reaktion nur im Beisein einer LEWIS-Säure katalysierte, lässt auf mechanistische Feinheiten schließen, die nicht bekannt sind. Bei einer Protonierung des Chinolin-Stickstoffatoms sollte immer eine Hintergrund-

reaktivität vorhanden sein, aber scheinbar tritt in dieser optimierten Reaktion ein synergistischer Effekt von LiBr und HCOOH auf. Anhand der Einträge 9, 10 und 11 lässt sich vermuten, dass die Reagenzienkombination die Aktivierung des Substrats betrifft und nicht die des HANTZSCH-Esters. Mit der optimierten Methode konnten die meisten Aminosäurederivate effizient reduziert werden. In einigen Fällen kam es jedoch zu einer Nebenreaktion, nämlich einer Dimerisierung. Diese Nebenreaktion war sowohl im Fall des Fsp **115**, als auch im Fall einer Reduktion eines Tetrapeptids präsent (Schema 3.32).



Schema 3.32: Die HE-Reduktion von Fsp **115** erzeugte ein Dimer-Nebenprodukt **133** in bis zu 9% Ausbeute. Die Dimerisierung konnte durch die Reaktionsführung in höherer Verdünnung zu einem Teil unterdrückt werden, sodass die Ausbeute von 54% auf 59% gesteigert werden konnte.

Das entstandene Dimer war nur schwer vom Produkt abzutrennen, sowie im ^1H -NMR-Spektrum zu unterscheiden (Abbildung 3.8).

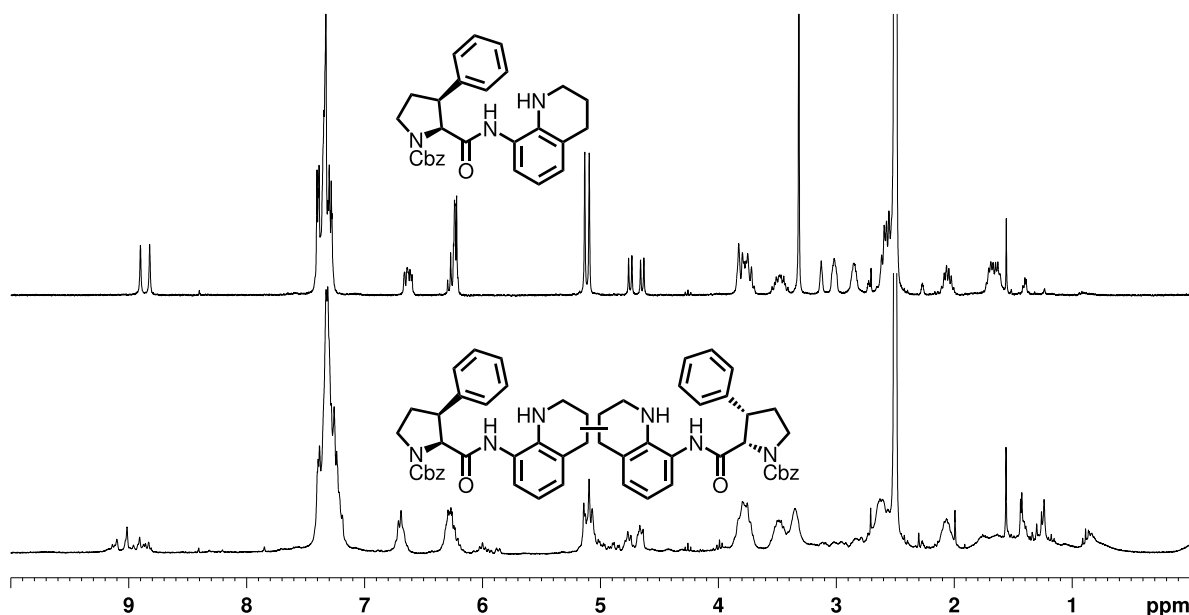
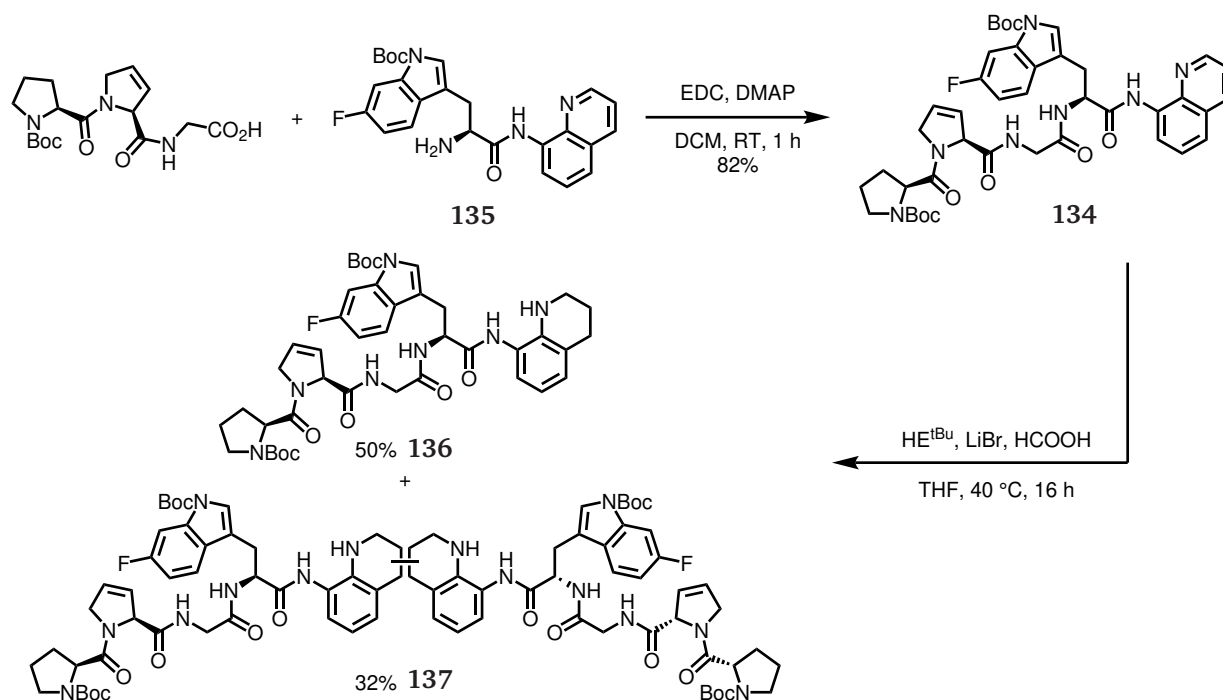


Abbildung 3.8: Das Nebenprodukt in der Fsp-Reduktion weist ähnliche chemische Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) auf, zeigt aber eine deutliche Signalverbreiterung. Dies ist auf die Mikroheterogenität des Nebenprodukts zurückzuführen, da es in einer Vielzahl von Regio- und Stereoisomeren vorliegt.

Besonders ins Gewicht ist diese Nebenreaktion bei der Reduktion des folgenden Tetrapeptids **134** gefallen (Schema 3.33).

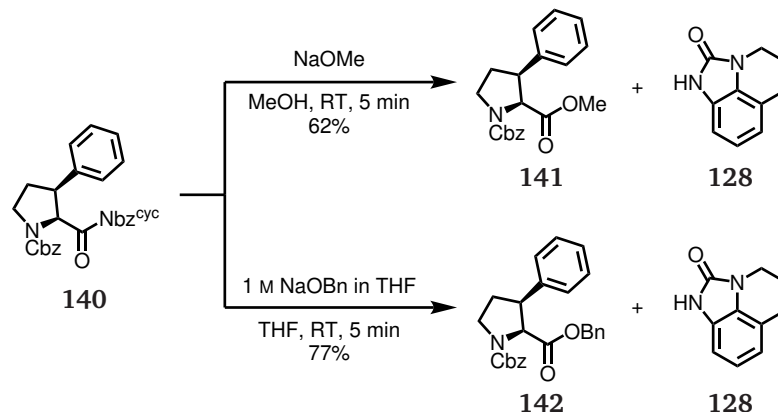


Schema 3.33: Die Kupplung des Amins **135** mit dem Collagen-Tripeptid, das freundlicherweise von DR. CHRISTOPH PRIEM zur Verfügung gestellt wurde, erfolgte in 82% Ausbeute. Die folgende HE-Reduktion des Tetrapeptids **134** brachte in 32% Ausbeute die dimere Spezies **137** hervor. Die Reinigung mit der *rp*-HPLC konnte das Monomer in 50% Ausbeute hervorbringen.

Nichtsdestotrotz wurde durch die Reduktion des Tetrapeptids **134** demonstriert, dass die Reaktion sehr tolerant gegenüber hochfunktionalisierten Molekülen ist. Die Tendenz zur Dimerisierung steigt, wenn das zu reduzierende Molekül viele Positionen für attraktive Wasserstoffbrücken hat. Die Verwendung eines anderen Lösungsmittels könnte diese Tendenz verringern, jedoch müsste die Reaktion in dem Fall neu optimiert werden. Aus diesem Grund wurden kritische Reaktionen anstelle einer 0.1-molaren Konzentration in einer 0.05-molaren Konzentration durchgeführt. Es ist anzumerken, dass die Reaktion zwischen dem Peptid **134** und dem HE auch in HFIP abläuft, ohne dass externe Katalysatoren zugesetzt wurden. Der pKs-Wert von HFIP ist mit 9.3 für eine BRØNSTED-Säurekatalyse zu gering, sodass hier ein alternativer *halogen bonding* Mechanismus über σ -Loch-Interaktionen^[259,260] vermutet werden kann.^[261] Da Fluor die geringste Tendenz der Halogene hat, $n \rightarrow \sigma^*$ -Wechselwirkungen einzugehen, sind derartige Vorgänge derzeit noch Gegenstand theoretischer Studien.^[262]

Die Bildung des Dimers ist nicht zwangsläufig problematisch, da es in der gleichen Weise akti-

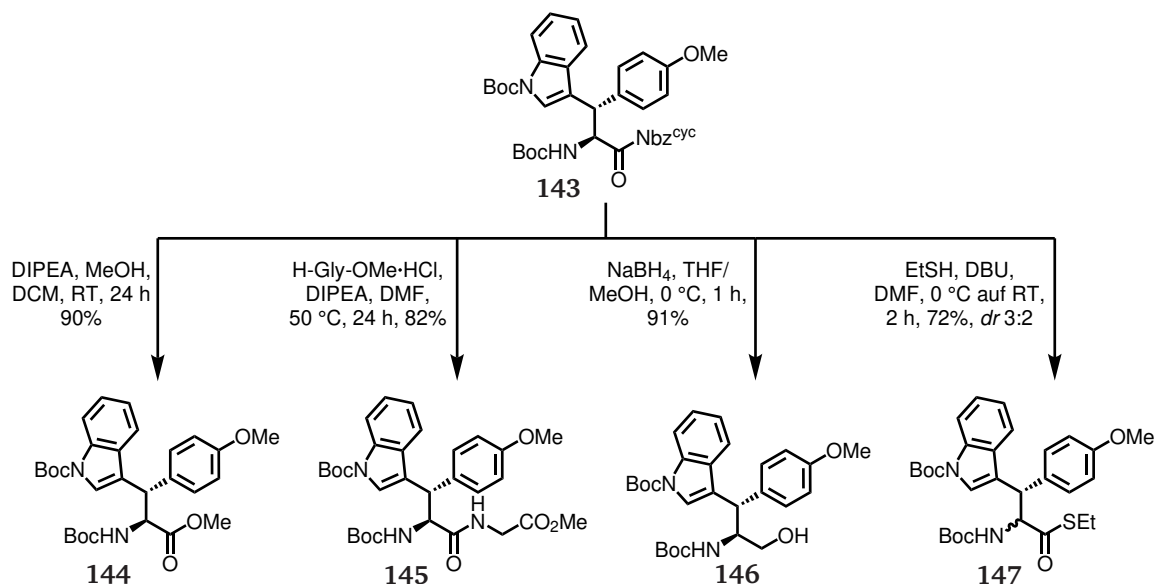
Der partielle Verlust der α -Stereochemie war bei Alkoholat-basierten Abspaltungsmethoden nicht zu vermeiden. Einzig Prolinderivate ließen sich auf diese Weise gut in die korrespondierenden Ester umwandeln (Schema 3.35).



Schema 3.35: Die Alkohololyse des Aktivamids Cbz-Fsp-Nbz^{cyc} mit Methanolaten oder Benzylalkoholaten führte in einer kurzen Reaktionsdauer von fünf Minuten zum gewünschten Ester **141** oder **142**. Die Stereoretention ist in diesem Fall lediglich beim Prolin beobachtet worden.

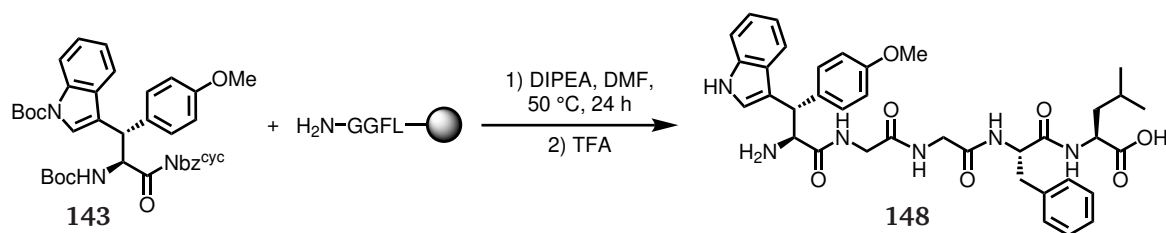
Andere Methoden der Veresterung aktivierter Amide wurden in der Folge für die epimerisierungsanfälligen α -Aminosäuren, neben dem stabilen Prolin, getestet. Nucleophile Katalysatoren wie DMAP in Gegenwart von alkoholischen Lösungsmitteln reichten nicht aus, um den Harnstoff abzuspalten und den gewünschten Ester zu generieren. Lediglich Cyanid-haltige Salze wie Tetraethylammoniumcyanid (TEACN) katalysierten die Solvolyse in Methanol, jedoch konnten intermediär auftretende Acylcyanide, die als C-terminal mild aktivierte Spezies anzusehen sind,^[264–266] nicht nachgewiesen werden. Die Fluorid-katalysierte Veresterung führte ebenfalls zur Bildung der Ester, jedoch konnte das intermediär entstehende Säurefluorid nicht nachgewiesen werden.^[197] Die Stereointegrität des α -Stereozentrums brach ein, sodass hier ebenfalls von einer Alkoholat-basierten Veresterung ausgegangen werden kann. Weiterhin ist zu sagen, dass die Fluorid-katalysierte Alkohololyse hingegen für das Prolinderivat **140** ineffektiv war.

Die erfolgreiche Methanolyse gelang mit den Bedingungen von STOCKDILL *et al.*,^[267] die Methanol und Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendeten und epimerisierungsfrei zum Esterprodukt gelangten. Weitere Reaktionen umfassten die Reduktion mit NaBH₄, sowie die Verwendung als Aktivamid in einer Peptidkupplung, die in Schema 3.36 dargestellt sind.



Schema 3.36: Die Derivatisierung des Aktivamids Boc-Wsy(Boc,Me)-Nbz^{cyc} erfolgte mit diversen Nucleophilen. Die Veresterung gelang unter milden Bedingungen mit MeOH und DIPEA in 90% Ausbeute. Es konnte das Dipeptid **145** erhalten werden. Die Reduktion des Aktivamids lieferte den Aminoalkohol **146** in 91% Ausbeute.^[26] Lediglich in der Thiolyse ergab sich die Erosion des α -Stereozyentrums.

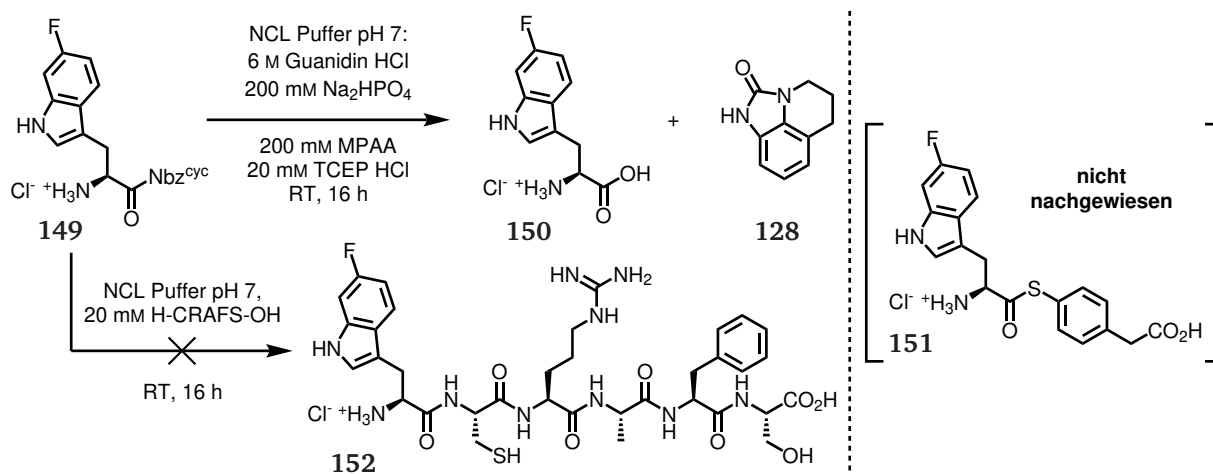
In der Literatur hat sich die Thiolyse, beispielsweise von HMBA-linkern, ebenfalls als problematisch erwiesen, da auch hier die Epimerisierung zum Tragen kam.^[268] Es ist anzumerken, dass die nucleophile Substitution des Nbz^{cyc}-Amids mit Thiocresol, einem Thiophenolderivat, ineffektiv verläuft. Die Grenze der möglichen nucleophilen Substitution der Nbz^{cyc}-Aktivamide liegt vermutlich um den pKs-Bereich von acht. Nucleophile mit einem pKs-Wert von kleiner acht sind nicht in der Lage, das Nbz^{cyc}-Aktivamid anzugreifen. Eine sinnvolle Ergänzung dieser Methodenpalette könnte in der Umsetzung eines Nbz^{cyc}-Aktivamids mit Enolaten oder weiteren C-Nucleophilen liegen. Das Nbz^{cyc}-Aktivamid **143** wurde zusätzlich in der Synthese eines harzgebundenen Leu-Enkephalinderivats erfolgreich eingesetzt (Schema 3.37).



Schema 3.37: Die Darstellung des modifizierten Leu-Enkephalins gelang durch die Behandlung des harzgebundenen Vorläufers mit dem Aktivamid **143** in DMF bei 50 °C über Nacht.^[26] Dazu wurde das Harz in einen kleinen Kolben überführt und für die Reaktionsdauer am Rotationsverdampfer bei der entsprechenden Temperatur rotiert.

Das in Schema 3.37 vorgestellte Verfahren fügt eine weitere Methode in das Repertoire der Nbz^{cyc}-Aktivamide hinzu, die analog zu Thioacylbenzotriazoliden direkt in der SPPS eingesetzt werden können.^[269] Es bleibt zu ermitteln, ob die Kupplung ein *N*-terminales Glycin bedarf.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Nbz^{cyc}-Amide zum DAWSON-linker für die C-terminale Peptidmodifikation^[206,207] wurden grundlegende Studien zum Verhalten von Nbz^{cyc}-Amiden in einer NCL-Umgebung durchgeführt. Dazu wurde das Aktivamid **149** mit HCl in Dioxan entschützt und unter NCL-Bedingungen umgesetzt (Schema 3.38).



Schema 3.38: Die Ligationsversuche vom Aktivamid **149** verfolgten das Ziel, eine grundlegende Reaktivität in NCL-artigen Reaktionen nachzuweisen. Das Aktivamid **149** wurde dazu in NCL-Puffer gelöst und mit der *rp*-HPLC verfolgt. Es wurde lediglich eine Hydrolyse des Aktivamids zu **150** und dem abgespaltenen Harnstoff **128** beobachtet, ohne die Bildung des für die NCL notwendigen Thioesters **151** nachweisen zu können. Aus diesem Grund war die Ligation mit dem Testpeptid CRAFS nicht erfolgreich und resultierte ebenfalls in der Hydrolyse von **149**. Tris(2-carboxyethyl)phosphin (TCEP).

Die Reaktion des Aktivamids **143** (*vide supra*) mit Thiocresol war nicht erfolgreich, da der pKs-

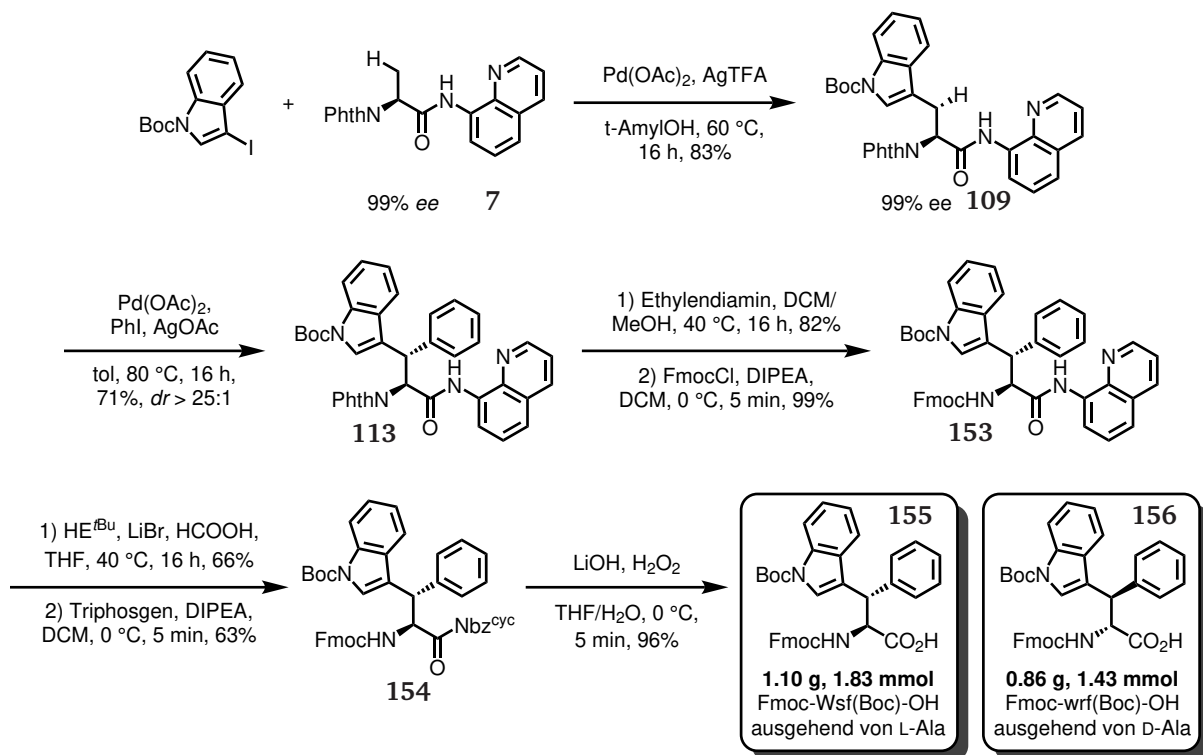
Wert des Thiols zu gering ist. In Analogie dazu hat sich der strukturverwandte MPAA-Thioester **151** ebenfalls nicht gebildet. Andere NCL-Additive mit höherem pKs-Wert könnten hier Abhilfe schaffen und die Reaktion von Nbz^{cyc}-Aktivamiden in der NCL ermöglichen.^[205,270]

Abschließend ist zu sagen, dass die C-terminale Derivatisierung der Nbz^{cyc}-Amide viele Möglichkeiten eröffnet, wertvolle Bausteine und synthetische Zwischenstufen zu generieren. Besonders hervorzuheben sind die Lithiumhydroperoxid-vermittelten Hydrolysen, die im nächsten Abschnitt näher besprochen werden. Es zeigte sich, dass insbesondere Nucleophile, die vom α -Effekt profitieren,^[271,272] effiziente Reaktionen mit hohen Ausbeuten und exzellenten Reinheiten ermöglichen. Die Möglichkeit der Anwendung in der NCL ist noch nicht erfolgreich verlaufen, sollte aber weiter untersucht werden.

Hinweise an den Experimentator. Die Nbz^{cyc}-Amide stellen in der Regel *bench-top*-stabile Verbindungen dar, können aber auch oft direkt nach der Harnstoffaktivierung ohne säulenchromatographische Reinigung umgesetzt werden. Lediglich Reste der Base oder von Triphosgen sollten durch eine pH-neutrale, wässrige Extraktion zuvor entfernt werden. Eine basische Extraktion birgt die Gefahr der direkten Hydrolyse des Aktivamids. Der abgespaltene Harnstoff färbt sich in Kontakt mit Cer-Dip direkt charakteristisch hellblau.

3.2.3.5 Die Synthese der SPPS-Bausteine auf einen Blick

Nach der Optimierung einzelner Syntheseschritte wurden die SPPS-Bausteinsynthesen im Multi-gramm-Maßstab durchgeführt. Ein wichtiges Ziel der Arbeit bestand in der Synthese stereoisomerer Phenyltryptophanderivate, die in der für die Fmoc-SPPS geeigneten Weise geschützt vorlagen. Die Gesamtsynthesen sind in den folgenden Schemen präsentiert.

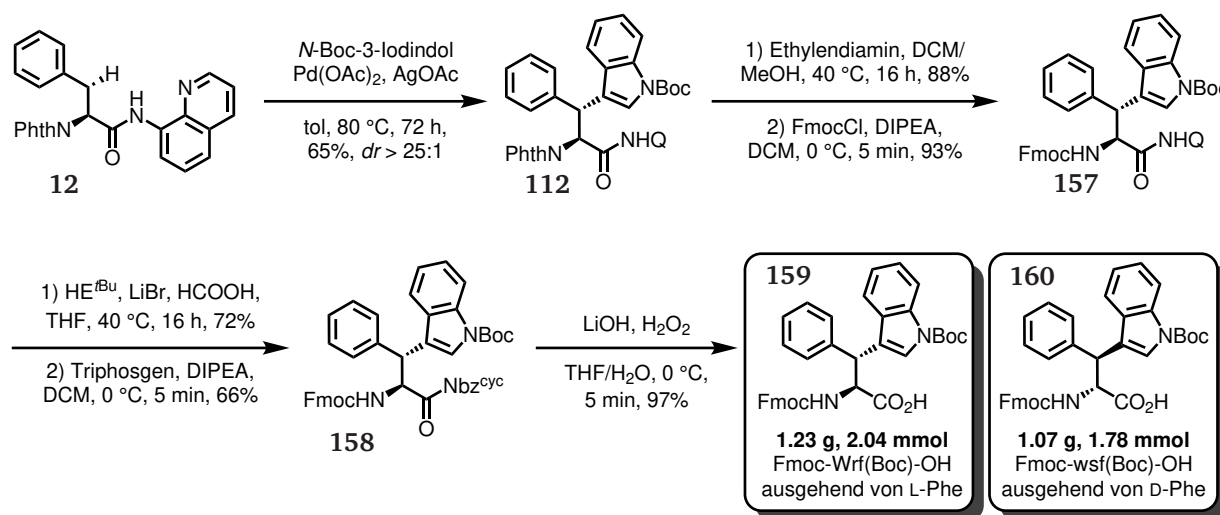


Schema 3.39: Nach der sequentiellen C–H Aktivierung wurde ausgehend von L-Ala **7** die Wsf-Aminosäure **113** erhalten. Die folgende Phth-Entschützung mit *en* und die anschließende Fmoc-Schützung lieferten das Carbamat **153**, das mit der entwickelten Strategie der HE-Reduktion und Harnstoffzyklisierung in das Aktivamid **154** überführt wurde. Die finale Hydrolyse lieferte Fmoc-Wsf(Boc)-OH (**155**) als farblosen Feststoff in ausgezeichneter Ausbeute (96%) und hervorragender Reinheit. Der abgespaltene Harnstoff **128** konnte problemlos säulenchromatographisch getrennt werden. Es wurde ausgehend von D-Ala das entsprechende Enantiomer Fmoc-wrf(Boc)-OH (**156**) erhalten, das in vergleichbaren Ausbeuten dargestellt wurde. In dieser Synthese wurde erfolgreich das Rohprodukt der Harnstoffaktivierung direkt in der Hydrolyse eingesetzt.

Die Phth-Schutzgruppe ist eine notwendige Voraussetzung für die erfolgreiche C–H Aktivierung. Die Entschützung wurde direkt danach vollzogen, da die Phth-Schutzgruppe die Epimerisierungstendenz von α -Aminosäuren drastisch steigert.^[273] Alle Reaktionsschritte konnten ohne Komplikationen in großen Maßstäben durchgeführt werden, sodass von den Enantiomeren **155** und **156**

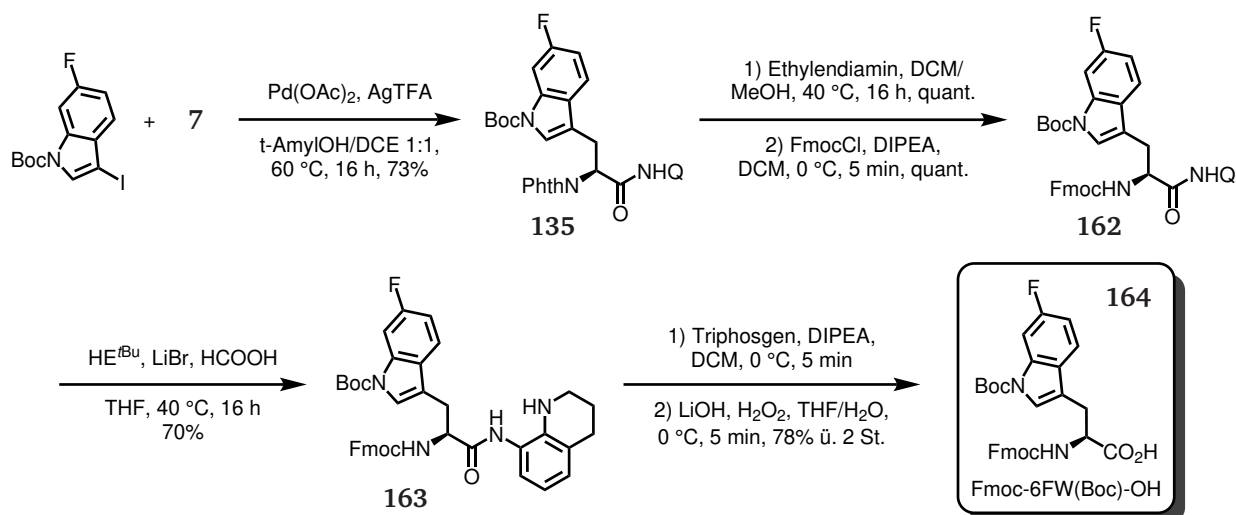
jeweils etwa ein Gramm als lagerbarer, weißer Feststoff gewonnen werden konnte.

Zur Darstellung des entsprechenden β -Diastereomers wurde ausgehend von Phenylalanin die β -Indoylierung durchgeführt. Im Anschluss wurde in Analogie zum Schema 3.39 vorgegangen, um den SPPS-Baustein Fmoc-Wrf(Boc)-OH in Grammengen zu erhalten (Schema 3.40).



Schema 3.40: Die Synthese von Fmoc-Wrf(Boc)-OH (159) wurde nach der selben Strategie durchgeführt wie für das entsprechende β -Diastereomer, jedoch wurde formal die Reihenfolge der Einführungen der aromatischen Reste umgekehrt. Startend von Phe 12 war der Phenylrest bereits integriert, sodass die folgende Indoylierung das β -Stereozentrum in gewünschter *R*-Konfiguration aufbaute. Nach der Umschützung auf die *N*-terminale Fmoc-Gruppe wurde die HE-Reduktion durchgeführt. Da in diesem Fall das Tetrahydrochinolinprodukt des Wrf 161 im Laufe der Reaktion ausfiel, konnte es durch eine einfache Filtration in 72% Ausbeute gewonnen werden. Dies ermöglichte in der Synthese des Enantiomers die Verwendung des anderweitig schwer zu trennenden HE^{Et}, der einfacher zugänglich ist als dessen *t*Bu-Derivat. Die Harnstoffzyklisierung und die abschließende Hydrolyse verliefen erneut in hohen Ausbeuten und konnten in der Synthese des Enantiomers 160 erneut mit lediglich einer zwischenzeitlichen, wässrigen Aufarbeitung erfolgen. Auf diese Weise konnten erneut Grammengen der gewünschten Aminosäuren 159 und 160 gewonnen werden.

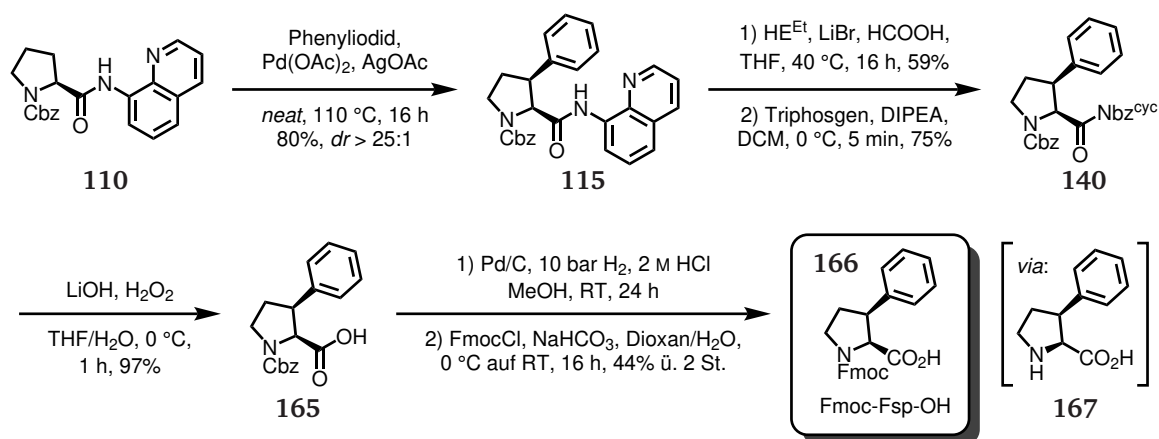
Neben der Synthese von β -modifizierten Trp-Derivaten konnten auch Trp-Derivate erhalten werden, die eine aromatische Substitution trugen, was am Beispiel des 6-Fluortryptophans demonstriert wurde (Schema 3.41).



Schema 3.41: Die Gesamtsynthese von Fmoc-6F-Trp(Boc)-OH (**164**) wurde erneut ausgehend von Ala 7 durchgeführt, das das optimale Substrat zur Synthese vieler Tryptophanderivate ist. Es war auffällig, dass die Derivate des 6-Fluortryptophans in der Handhabung schwierig waren, da sie nur schwer löslich sind und oft nur schwer von den verwendeten Lösungsmitteln zu trennen waren.^[274] In den Reaktionen war die zusätzliche Fluorsubstitution jedoch unproblematisch, sodass vergleichbare Ausbeuten zu anderen Substraten erhalten wurden.

Aufgrund der schwierigen Trennung des Harnstoffs von der freien Aminosäure sollte überprüft werden, ob die Aminosäure auch im Beisein des Harnstoffs in der SPPS gekuppelt werden kann. Da der entstandene Harnstoff nicht ausreichend nucleophil ist, sollte diese alternative Strategie erfolgreich sein. Die Tendenz der Fluortryptophane Aggregate zu bilden, konnte bisher nicht ausgenutzt werden, um Einkristalle zur kristallographischen Analyse zu generieren.

Die synthetische Strategie wurde durch die Darstellung des Fmoc-Fsp-OH komplettiert, ein Derivat des Prolins, dessen Gerüst ebenfalls durch die dirigierte C–H Aktivierung schnell zu erreichen war. Durch den Pyrrolidinring des Prolins wurde mit der Cbz-Gruppe eine andere N-terminale Schutzgruppe installiert, als in den Routen zu azyklischen α -Aminosäuren. Die Gesamtsynthese ist in Schema 3.42 präsentiert.



Schema 3.42: Die Gesamtsynthese von Fmoc-Fsp-OH begann ausgehend vom passend geschützten Prolin **110**, das in der C–H Aktivierung mit 80% Ausbeute zum Fsp-Gerüst **115** umgesetzt werden konnte. Die HE-Reduktion wurde mit ihren Tücken besprochen (S. 63) und generierte 59% Ausbeute des Tetrahydrochinolins, das in 74% Ausbeute zum Aktivamid **140** umgesetzt werden konnte. Die folgende Hydrolyse zu **165** benötigte aus konformationellen Gründen 2.2 eq LiOH (anstelle 1.1 eq) und eine Reaktionszeit von einer Stunde, verlief aber in ebenso hohen Ausbeuten. Die finale Umschüttung durch die Hydrogenolyse der Cbz-Schutzgruppe mit anschließender Fmoc-Schüttung resultierte in geringen Ausbeuten, da die intermediär entstehende, freie Aminosäure **167** sowohl in MeOH, als auch in dem verwendeten Standard-Lösungsmittelgemisch aus Dioxan und Wasser sehr schlecht löslich ist.

Die Hydrolyse des Aktivamids **140** war reaktionsträger als die der zuvor umgesetzten Aktivamide. Dies könnte auf die Konformation des Aktivamids **140** zurückzuführen sein, das analog zu **115** vorliegen dürfte (Abbildung 3.7, S. 54). In diesem Strukturmodell mit *C γ -endo-pucker* wird die eine der möglichen Trajektorien nach BÜRGI-DUNITZ durch den Arylsubstituenten geblockt,^[275,276] während die andere Trajektorie möglicherweise durch eine $n \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkung mit dem Carbonylsauerstoffatom der benachbarten Cbz-Schutzgruppe blockiert wird.^[241,277,278] Nichtsdestotrotz konnte durch die Erhöhung der LiOH-Äquivalente und der Verlängerung der Reaktionsdauer eine ebenso effiziente Reaktion mit 97% Ausbeute ermöglicht werden. Einzig eine Kristallstruktur des Aktivamids **140** könnte Aufschluss über eine mögliche $n \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkung geben.

Es wurde gezeigt, dass eine Reihe von SPPS-Bausteinen in einer planbaren Weise über die dirigierte C–H Aktivierung dargestellt werden konnten. Die Bausteine wurden nach der hier vorgestellten Strategie über eine HANTZSCH-Ester-vermittelte Reduktion zu Tetrahydrochinolinderivaten umgesetzt, die es ermöglichte, eine sterisch ungehinderte Harnstoffaktivierung des Amids durchzuführen. Dies steht im Kontrast zu einer Boc-Aktivierung von 8AQ-Amiden,^[35,44,99,100] die nur bei geringer sterischer Hinderung erfolgreich verläuft. Die abschließende Hydrolyse ist mit den

SPPS-typischen Schutzgruppen kompatibel und verläuft in nahezu quantitativen Ausbeuten. Es ist daher zusammenzufassen, dass die präsentierte Synthese anderweitig schwer darstellbare SPPS-Bausteine zugänglich macht und in skalierbaren Mengen für die Peptidsynthese zur Verfügung stellt.

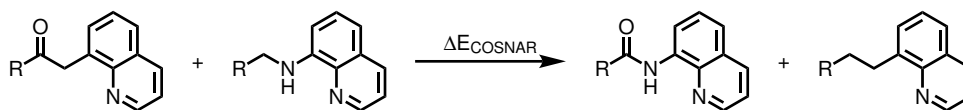
Hinweise an den Experimentator. Die in der Hydrolyse verwendeten Reagenzien LiOH und H₂O₂ müssen zunächst in Wasser vermischt werden, bis alle Komponenten vollständig gelöst sind, um den Kontakt der Verbindungen mit freien Hydroxid-Ionen zu vermeiden. Für kleine Aminosäuren genügt eine basisch/saure Extraktion zur Entfernung des Harnstoffs (säulenchromatographische Reinigung trotzdem empfohlen), bei hydrophoberen Aminosäuren ist dies nicht möglich. In der Regel lassen sich die freien Aminosäuren gut vom Harnstoff trennen, indem in der Säulenchromatographie Laufmittelgemische aus CyH/EtOAc/AcOH werden. Die zurückbleibende Essigsäure in den Produkten ist durch Coevaporation mit größeren Mengen CyH (Produkt muss vollständig gelöst sein) zu entfernen, sodass sich oft ein farbloses Pulver ergibt, das gut für die Lagerung im Schutzgaskolben umzufüllen ist.

3.2.3.6 Die Analyse der dargestellten Aktivamide: Kristallographie und Berechnung

Die dargestellten Aktivamide unterscheiden sich drastisch in der Reaktivität im Vergleich zu den vorlaufenden 8AQ-Amiden. Um diese Reaktivitätsdifferenzen zu charakterisieren und ein tieferes Verständnis der induzierten Reaktivität zu erlangen, wurden mit Hilfe von Kristallstrukturen einiger synthetisierter Verbindungen Amidresonanzenergien und Amidizitäten berechnet.^[279,280] Kristallstrukturen von amidhaltigen Verbindungen ermöglichen die Bestimmung der WINKLER-DUNITZ-Parameter,^[187] die seit kurzer Zeit in der Chemie der nicht-planaren Amide rege Verwendung finden, da sie beispielsweise Basizitäten von verdrillten Amiden^[281] erklären oder Hinweise auf die Wirkmechanismen von β -Lactamantibiotika wie Penicillin geben.^[282–284] Die Charakterisierung von nicht-planaren Amiden wird neben IR- und ¹⁵N-NMR-spektroskopischen Methoden^[198,285,286] und oft durch die Kombination von kristallographischen und *in silico*-Methoden erreicht.^[287]

In dieser Arbeit wurde eben diese Kombination aus kristallographischen und *in silico*-Methoden, durchgeführt von PHILIP HORX, verwendet, um anhand der molekularen Geometrien die Chemie der aktivierten Nbz^{cyc}-Amide zu studieren.^[26] Zur Berechnung wurde das Programm Gaussian 09 Version C.01 verwendet.^[288] Die Geometrieoptimierung wurde mit Hilfe von Kristallstrukturen als Startkonformationen durchgeführt. Zur Berechnung von Resonanzenergien (E_R) der Amide wurde

die *carbonyl substitution nitrogen atom replacement*-Methode (COSNAR) durchgeführt,^[289] dessen Prinzip im folgenden Schema 3.43 abgebildet ist.



Schema 3.43: Die COSNAR-Methode zur Berechnung von Amidresonanzen benötigt vier verschiedene Molekülstrukturen, die sich durch die Substitution der Atome und Atomgruppen ergeben, die an der zu untersuchenden Amidbindung beteiligt sind.

Die Strukturderivate der 8AQ-Amide wurden mit Hilfe von PyMol ausgehend von der Kristallstruktur aufgebaut.^[290] Dann wurden mit dem *FRee Online druG conformation generator* (Frog2) Konformere generiert.^[291] Die 20 energieärmsten Konformere wurden mit Hilfe des B3LYP/6-311++G(d,p)^[292–297] *level of theory* in der Gasphase optimiert und weiter durch Gaussian 09 minimiert. Das Fehlen imaginärer Frequenzen identifizierte Konformere als Minima auf der *Potential Energy Surface* (PES). Die *Zero Point Energy* (ZPE) und die thermische Energien wurden unter Standardbedingungen (1 atm, 298.15 K) berechnet.^[26]

Im Laufe der Arbeit wurden diverse Einkristalle von 8AQ- sowie Nbz^{cyc}-Amiden erhalten, die durch die kristallographische Analyse Einsichten in die Beschaffenheit der Amidbindungen ermöglichten.

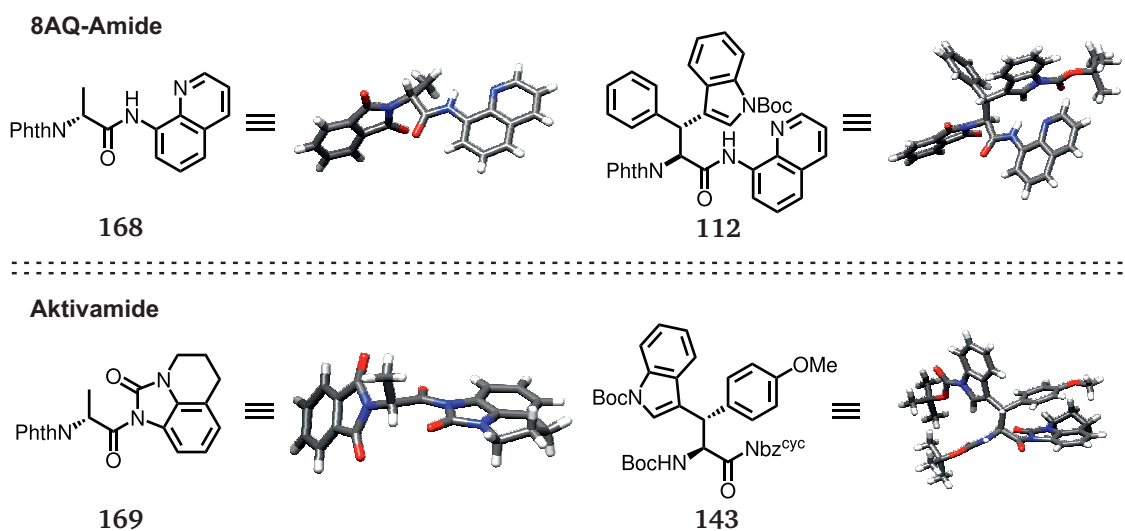


Abbildung 3.9: Die Kristallstrukturen der 8AQ-Amide **168** und *rac*-**112**, sowie zweier Nbz^{cyc}-Aktivamide **169** und **143**, wurden herangezogen, um die WINKLER-DUNITZ-Parameter zu ermitteln. Die Verbindungen *rac*-**112** und **169** wurden jeweils als Startkonformation der folgenden Energieminimierung verwendet.^[26]

Die Kristallstrukturen von *rac*-**112** und **169** wurden wie beschrieben berechnet. Die Kristalle von **168** und **143** wurden im Hinblick auf die WINKLER-DUNITZ-Parameter untersucht (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Die WINKLER-DUNITZ-Parameter der Kristalle, sowie die berechneten Resonanzenergien und Amidizitäten.^[26] ^a Relativ zu Dimethylacetamid.

Parameter	<i>rac</i> -112	<i>rac</i> -112 (calc.)	169	169 (calc.)	168	143
τ [°]	3.3	3.0	6.9	8.4	2.4	21.5
χ_N [°]	2.3	0.3	11.7	6.3	5.6	13.8
χ_C [°]	3.1	3.4	1.7	0.9	2.8	5.5
$\tau + \chi_N$ [°]	5.6	3.3	18.6	14.7	8.0	35.3
C=O [Å]	1.22	1.22	1.21	1.21	1.22	1.21
C–N [Å]	1.35	1.37	1.40	1.41	1.35	1.40
E _R [kcal/mol]	–	16.6	–	7.0	–	–
Amidizität ^a	–	91%	–	38%	–	–

Anhand der bestimmten WINKLER-DUNITZ-Parameter, sowie der berechneten Wert der Resonanzenergien (E_R) und der Amidizität in Relation zum Goldstandard Dimethylacetamid ist zu erkennen, dass die Aktivamide **169** und **143** eine wesentlich geringere Amidresonanz haben als die 8AQ-Amide *rac*-112 und **168**. Die Verlängerung der C–N Bindung um etwa 0.05 Å und die geringfügige Verkürzung der C=O Bindung belegen diese Annahme. Die theoretischen Berechnungen von PHILIP HORX zeigen eine signifikante Verringerung der Resonanzenergie im Vergleich zwischen *rac*-112 und **169** um 9.6 kcal/mol, wodurch der Amidcharakter um 53% sinkt. Diese Parameter erklären die induzierte Reaktivität der Aktivamide in Hydrolysereaktion oder anderen nucleophilen Substitutionen am Carbonylkohlenstoffatom. Es ist außerdem zu bemerken, dass der erhöhte sterische Anspruch im Harnstoff **143** im Gegensatz zu **169** eine stärkere Amidtorsion τ hervorruft. Der additive Torsionswert $\tau + \chi_N$ ist mit 35.3° in der Nähe vom Grenzwert 50°, der Substrate häufig für die Durchführung von C–N Aktivierungsreaktionen qualifiziert.^[198] In der Konsequenz ist es im Rahmen des Möglichen, dass die höher modifizierten Aktivamide wie **143** reaktiver sind als die sterisch weniger anspruchsvollen Vertreter wie Phth-ala-Nbz^{cyc} (**169**). Dies wäre ein großer Vorteil gegenüber anderen Abspaltmethoden, wie z. B. der Boc-Aktivierung der Amide, die bei höherer Substratkomplexität und steigendem, sterischen Anspruch zum Erliegen kommen.^[35,44,99,100]

Die Nbz^{cyc}-Amide wurden anhand der Resonanzenergien^[194,298] – eng verwandt, aber nicht zu verwechseln mit der Rotationsbarriere von Amiden^[185,193] – im Vergleich zu anderen, nicht-planaren Amiden eingeordnet.

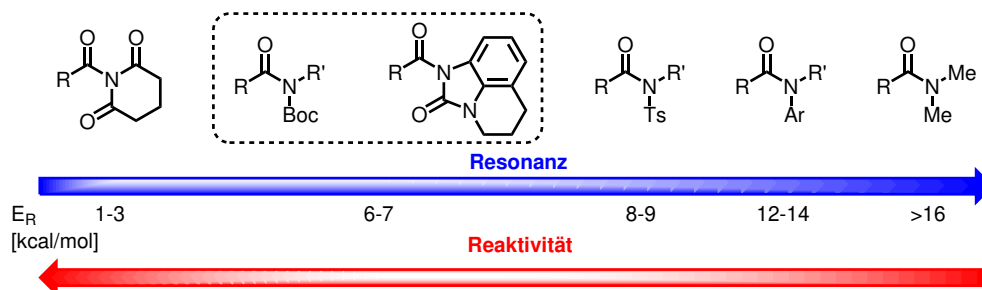


Abbildung 3.10: Die Resonanzenergien gängiger, nicht-planarer Amide nach SZOSTAK *et al.*^[194,298] wurden durch die neuen Nbz^{cyc}-Amide ergänzt. Sie haben eine Resonanzenergie von rund 7.0 kcal/mol, vergleichbar mit Boc-aktivierten Amiden, und reihen sich damit am reaktiveren Ende der Skala ein.

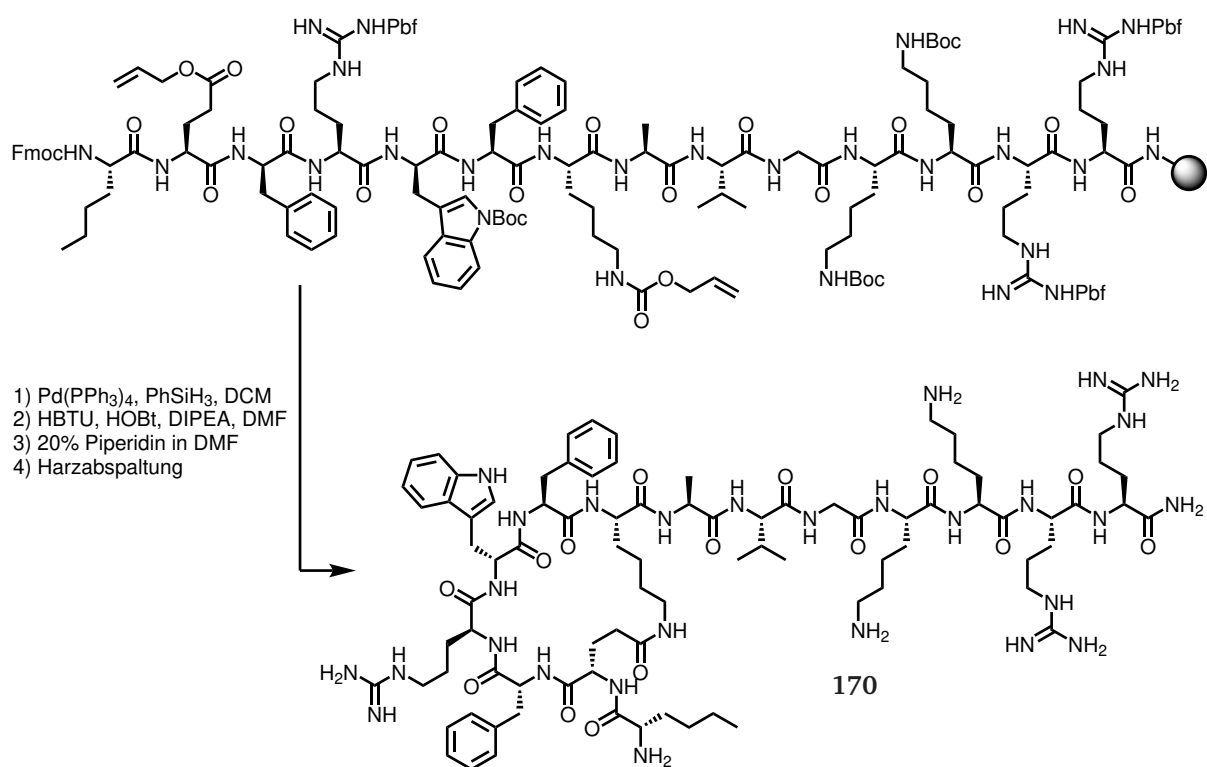
Aufgrund der niedrigen Resonanzenergie der Nbz^{cyc}-Amide ist das synthetische Potential dieser neuen Verbindungsklasse noch längst nicht ausgeschöpft. Studien mit einfacheren Nbz^{cyc}-Amiden könnten hier den Grundstein legen, um das Feld der Transamidierung oder der Übergangsmetall-katalysierten C–N Aktivierung zu erschließen.^[263]

3.3 Die Peptidsynthese und Strukturaufklärung

3.3.1 ACTH-Peptide

3.3.1.1 Die Synthese und Strukturanalyse der ACTH-Peptide

Für die Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. ANGELA HUEBNER des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden wurden Derivate des ACTH dargestellt. Die biologische Testung dieser Derivate wurde von Dr. KATRIN KÖHLER und TINA SCHUBERT, M. Sc. durchgeführt. Das Strukturdesign der Peptide basiert auf den Peptiden GPS1573 und GPS1574,^[151,152] die zum Start des Projekts ebenfalls dargestellt wurden.



Schema 3.44: Die Synthese von GPS1574 (170) wurde ausgehend von der Standard Fmoc-Strategie auf einem Rink-Amidharz durchgeführt, in der die Aminosäuren für den gewünschten Seitenkettenzyklus in Allyl/Alloc-geschützter Form eingeführt wurden. Nach der Allyl/Alloc-Entschützung mit $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und der Hydridquelle Phenylsilan wurde das Harz mit Natriumdiethyldithiocarbamat-Lösung in DMF gewaschen und mit Hilfe der üblichen Peptidkupplung zyklisiert.

Um den Reaktionsfortschritt zu verfolgen, wurden ^1H -NMR-Spektren der Intermediate aufgenommen (Abbildung 3.11).

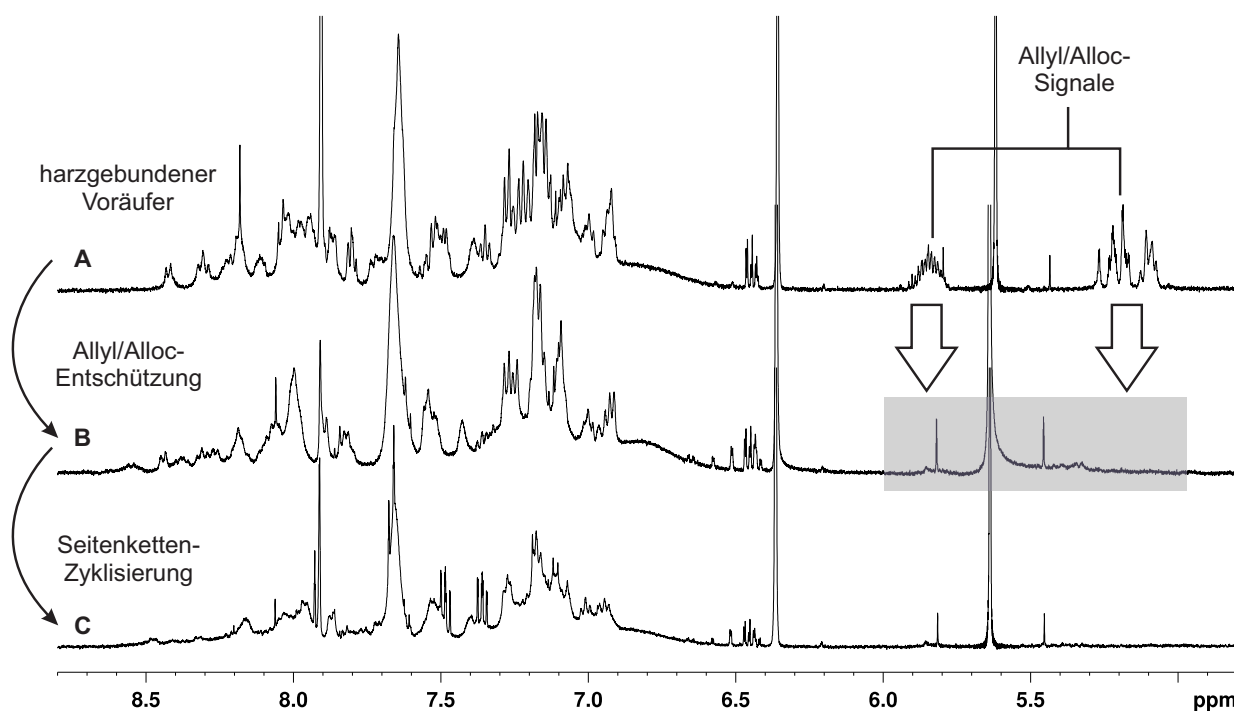


Abbildung 3.11: Die ^1H -NMR-Spektren (500 MHz, 300 K, $\text{DMSO}-d_6$, Abspaltproben von ca. 2.0 mg Harz) der Seitenkettenzyklisierung von GPS1574 (Nle-[Glu-phe-Arg-trp-Phe-Lys]-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂) zeigen für den harzgebundenen Vorläufer (A) die charakteristischen Allyl/Alloc-Signale bei ca. 5.80 ppm und 5.20 ppm. Durch die Behandlung des Peptids mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Phenylsilan verschwinden diese Signale für B, sodass die Entschüttung sehr gut über Roh-NMR-Spektren nachvollziehbar ist. Das folgende ^1H -NMR-Spektrum der Seitenkettenzyklisierung in C ist allerdings nicht aussagekräftig.

Die Allyl/Alloc-Entschüttung ist sehr gut im ^1H -Roh-NMR-Spektrum zu verfolgen. Die Seitenkettenzyklisierung ist im ^1H -Roh-NMR-Spektrum kaum zu belegen, sodass hier die Reaktionsverfolgung über HPLC vorteilhaft wäre. Wenn *N*-terminal Boc-Nle-OH gekuppelt werden würde, könnte der Vergleich mit dem linearen Vorläufer, der separat zu synthetisieren ist, erfolgen. In diesem Verfahren sollte die Verfolgung der Seitenkettenzyklisierung über die HPLC möglich sein, sodass der fehleranfällige KAISER-Test umgangen werden kann.

Der Strukturbeweis für das Peptid GPS1574 (171) wurde mit Hilfe der TOCSY- und NOESY-Spektren erbracht (Abbildung 3.12).

Nach der Synthese der literaturbekannten Vergleichsverbindungen GPS1573 und GPS1574 wurden Modifikationen der *message*-Sequenz im Bereich des *N*-Terminus der Peptide vorgenommen. Hierzu wurde, neben diversen kommerziell erhältlichen Aminosäuren, der Fokus besonders auf die

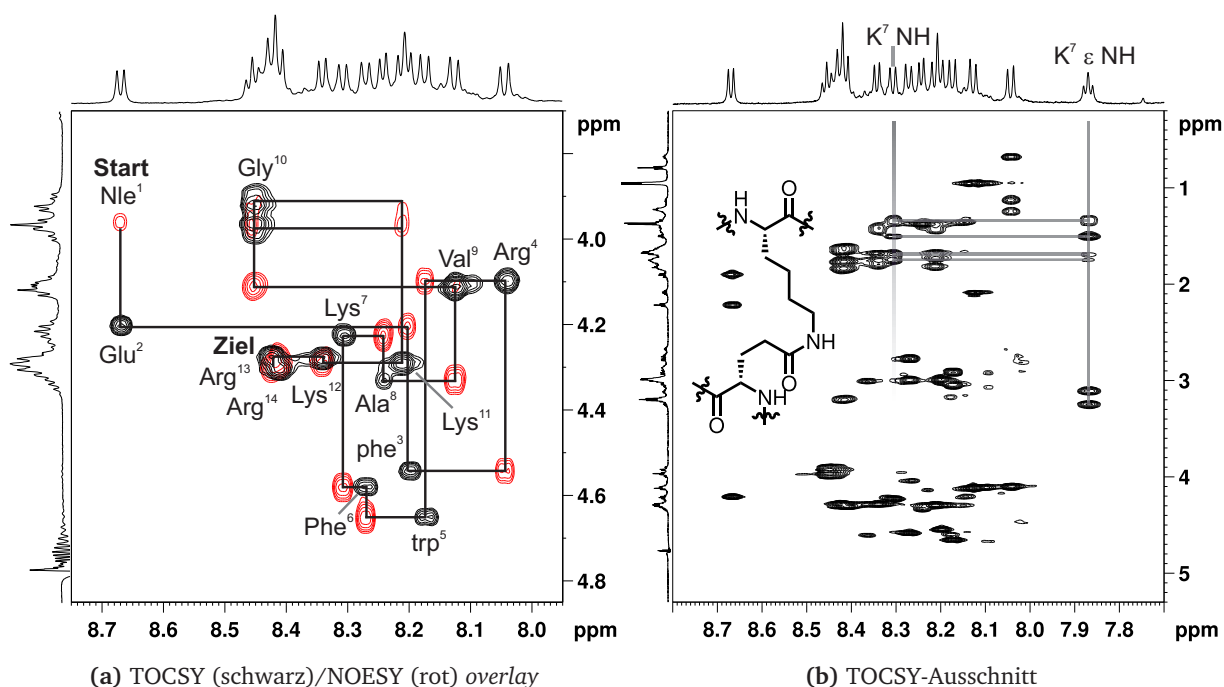


Abbildung 3.12: (a) Das overlay aus TOCSY- und NOESY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1) zeigt die NH/ α -Korrelationen, sodass über einen *sequential walk* die Peptidsequenz verifiziert werden konnte. (b) Ein größerer Ausschnitt des selben TOCSY-Spektrums zeigt ein *backbone*-NH des Lysins⁷ im selben Spinsystem mit dem ϵ -Amid des Lysins⁷, das den Amid-verknüpften Seitenkettenzyklus zum Glu² bildet.

dargestellten Aminosäurehybride aus Tryptophan und Phenylalanin (Verbindungen **155**, **156**, **159**, **160**) gelegt. Zu Beginn des Projekts wurde ein nahezu racemischer Baustein Fmoc-wsf(Boc)-OH erhalten (17% *ee*, daher Mischung aus wsf und Wrf), der ebenfalls zur Synthese von GPS1573-Derivaten eingesetzt wurde.^[299] Im späteren Verlauf des Projekts waren alle vier Stereoisomere des β -Phenyltryptophans zugänglich und wurden für die Darstellung von vier diastereomeren GPS1573-Derivaten eingesetzt. Die ¹H-NMR-Spektren sind in Abbildung 3.13 präsentiert.

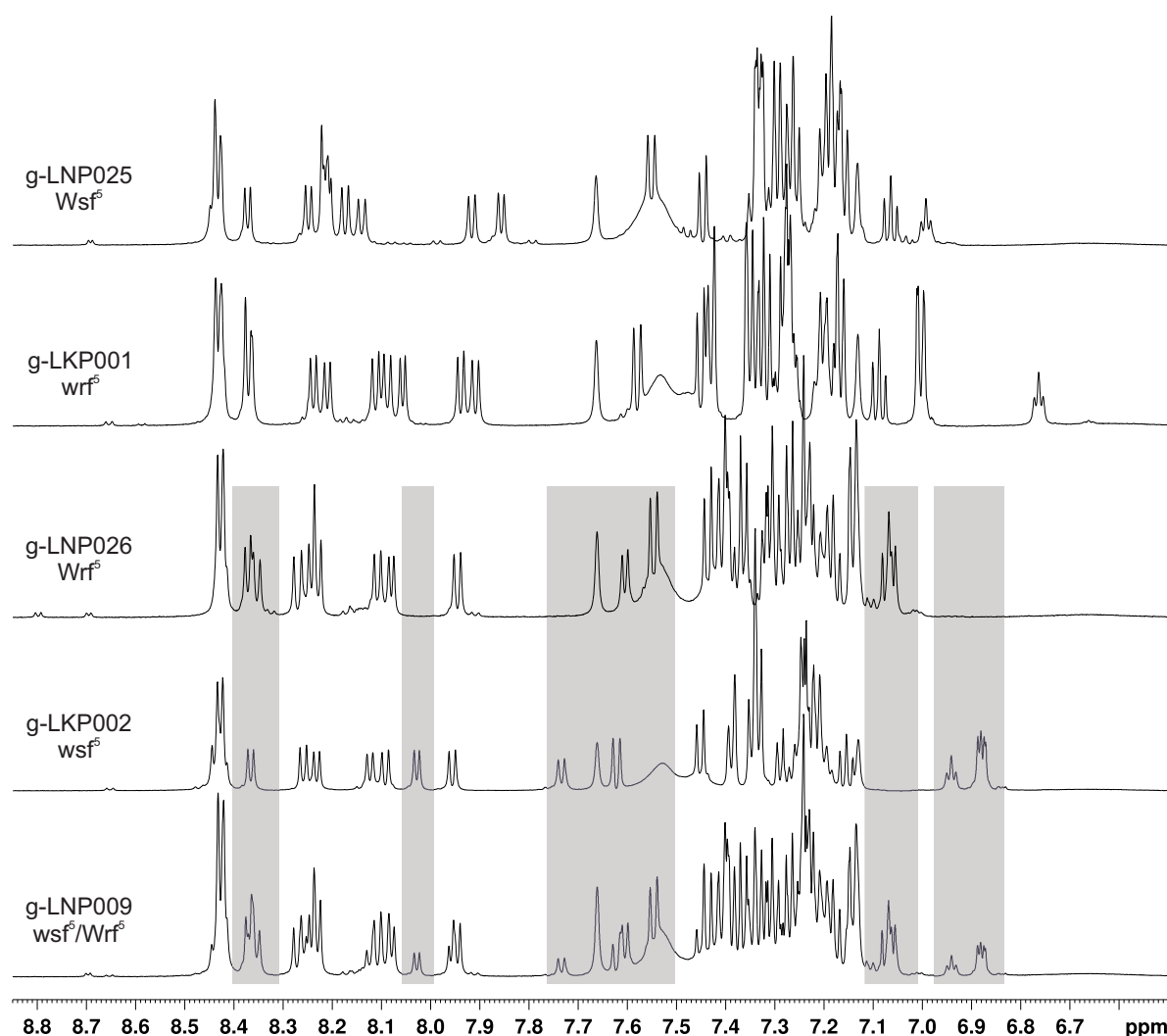


Abbildung 3.13: Die ^1H -NMR-Spektren (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D_2O 9:1) des Amid- und Aromatenbereichs der vier diastereomeren GPS1574-Derivate (Nle-Pro-phe-Arg-Xaa-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg- NH_2) und des Vorläufers g-LNP009, das aus einem Gemisch von wsf und Wrf dargestellt wurde. Es ist ersichtlich, dass die Verwendung der stereochemisch reinen SPPS-Bausteine **155**, **156**, **159** und **160** vier diastereomere Peptide liefert, die unterschiedliche spektroskopische Eigenschaften aufweisen. Ferner ist im untersten Spektrum zu sehen, dass die Verwendung des nahezu racemischen Bausteins aus wsf und Wrf eine Mischung aus den Peptiden ergibt, die aus den stereochemisch integrierten Verbindungen dargestellt wurden.

Die dargestellten Bausteine **155**, **156**, **159** und **160** sind mit hoher Effizienz in der SPPS einsetzbar und transportieren die stereochemische Information des Bausteins verlustfrei in das jeweilige Peptid.

3.3.1.2 Die biologische Stabilität und Tests der ACTH-Peptide

Die dargestellten Peptide wurden durch die Kooperationspartner Dr. KATRIN KÖHLER und TINA SCHUBERT, M. Sc. am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden auf ihre biologische Aktivität getestet. Es handelt sich bei den hier präsentierten Messungen um vorläufige Ergebnisse, die die Eignung der Peptide als MC2-Rezeptorantagonisten bestätigen sollen. Weiterhin wurden die Rezeptorselektivitäten der Peptide hinsichtlich der verwandten Rezeptoren MC1R, MC3R, MC4R und MC5R geprüft (Abbildung E.11, S. 248). In der folgenden Abbildung 3.14 sind die cAMP-Antworten der Peptide g-LNP007, 008 und 009 in stabil mit mc2r- und mrp- transfizierten HEK293-Zellen gezeigt. Die Zellen wurden mit den Antagonist-Peptiden inkubiert und dann mit verschiedenen Konzentrationen von ACTH versetzt, um eine cAMP-Antwort zu erzeugen.

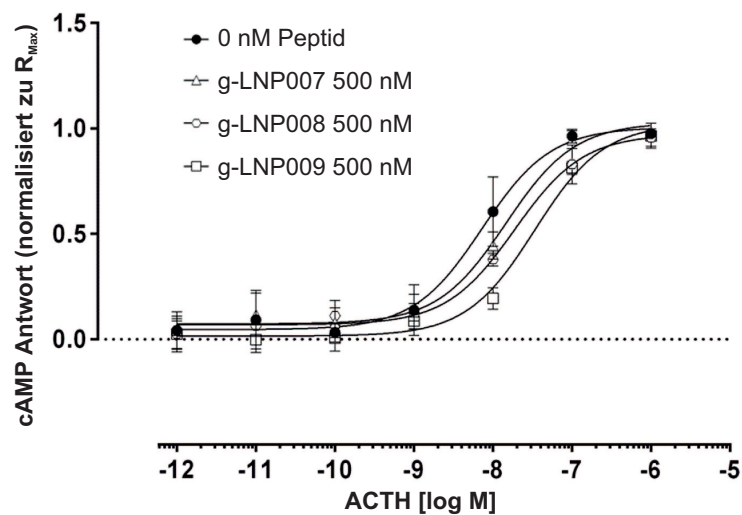


Abbildung 3.14: Die cAMP-Antworten der Peptide GPS1573-Derivate g-LNP007, 008 und 009. g-LNP007: Dip³; g-LNP008: His²; g-LNP009: wsf/Wrf⁵.

Im Anschluss wurden die EC_{50} -shifts des ACTH durch die eingesetzten Peptide berechnet, die in Tabelle 3.4 aufgelistet sind.

Tabelle 3.4: Die EC_{50} -shifts des ACTH durch g-LNP007, 008 und 009.

Peptid	EC_{50} ACTH (nM) \pm SEM	EC_{50} -shift
	7.3 ± 0.09	
+ g-LNP007	14.6 ± 0.08	1.74
+ g-LNP008	18.8 ± 0.08	2.67
+ g-LNP009	33.8 ± 0.08	4.82

Durch die Inkubation mit dem Peptid g-LNP009, das die $\text{wsf}^5/\text{Wrf}^5$ -Modifikation trug, konnte der EC_{50} -Wert des ACTH um den Faktor 4.82 erhöht werden. Mit Hilfe der stereochemisch reinen Verbindungen des β -Phenyltryptophans ist es möglich, die biologisch aktivste Ausrichtung des Indolrests zu ermitteln. Die Ergebnisse der biologischen Tests der zuvor gezeigten Peptiddiastereomere (Abbildung 3.13, S. 81) sind in Abbildung 3.15 dargelegt.

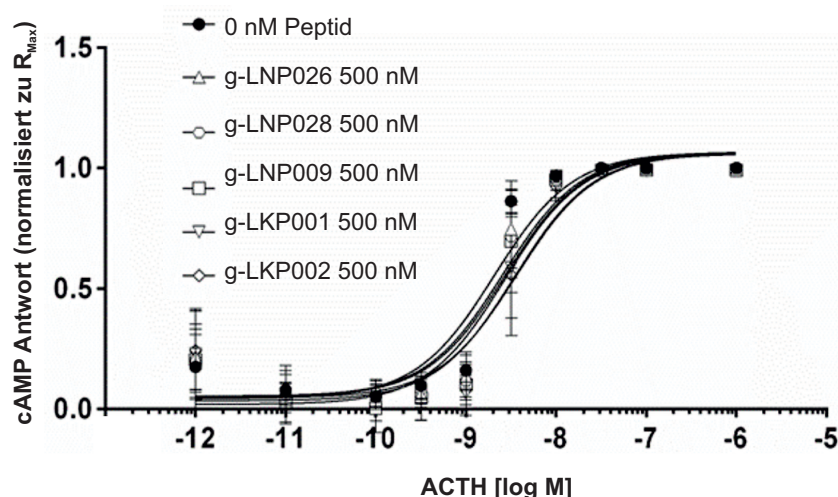


Abbildung 3.15: Die cAMP-Antworten der diastereomeren Wxf-Peptide zeigten keine nennenswerten Unterschiede zueinander. Ferner konnte die Größenordnung des EC_{50} -Wertes von g-LNP009 nicht reproduziert werden. g-LNP026: Wrf^5 , $\text{EC}_{50} = 1.22$; g-LNP028/025: Wsf^5 , $\text{EC}_{50} = 1.31$; g-LNP009: wsf^5Wrf^5 , $\text{EC}_{50} = 1.40$; g-LKP001: wrf^5 , $\text{EC}_{50} = 1.72$; g-LKP002: wsf^5 , $\text{EC}_{50} = 1.76$.

Durch die Verwendung einer neuen Charge an HEK-Zellen konnten die EC_{50} -Werte der diastereomerenreinen Peptide nicht das alte Niveau des Peptids g-LNP009 erreichen. Die Robustheit des biologischen Tests muss daher verbessert werden, um aussagekräftige und belastbare Daten erhalten zu können.

Nichtsdestotrotz wurden Studien zur Untersuchung der Stabilität gegenüber gängigen Serin-Proteasen wie Trypsin und Chymotrypsin durchgeführt und sowohl massenspektrometrisch als auch mit Hilfe der *rp*-HPLC untersucht. Die Proteolysen wurden durch die Mitarbeiter der Massenspektrometrie-Abteilung durchgeführt.

Die Resultate des enzymatischen Verdaus der vier diastereomeren Peptide sind in Tabelle 3.5 gezeigt.

Der Verdau mit Trypsin ist für alle Peptide nach zehn Minuten fast vollständig beendet, während die Hydrolyse durch Chymotrypsin nach zehn Minuten zu maximal 30% abgelaufen ist. Ferner sind beim Trypsin-Verdau wesentlich mehr Fragmente entstanden, da sie viele Arginin- und Lysinreste

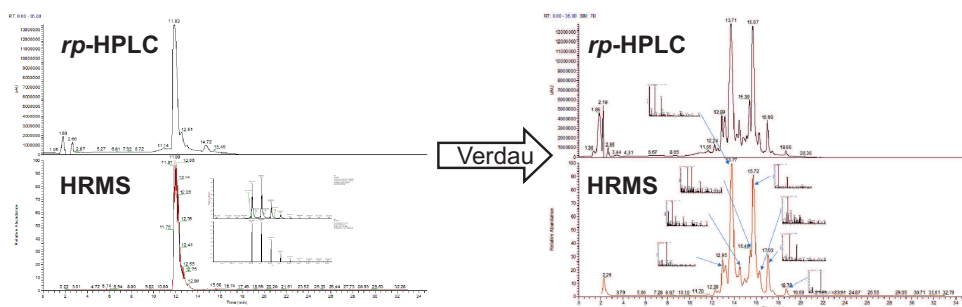


Abbildung 3.16: Der enzymatische Verdau der ACTH-Peptide mit Trypsin, das C-terminal nach Arg- und Lys-Resten schneidet, und Chymotrypsin, das C-terminal nach aromatischen Aminosäuren und Leucin schneidet, wurde von der MS-Abteilung durchgeführt. Eine Messung zum Startpunkt (links) sicherte die Identität des Edukts über *rp*-HPLC und HRMS. Dann wurden die Proteasen hinzugefügt und es wurden jeweils nach fünf und zehn Minuten weitere LC/MS-Messungen durchgeführt, um den Reaktionsfortschritt über HPLC und die Produkte über die Massenspektrometrie zu bestimmen.

Tabelle 3.5: Der enzymatische Verdau der vier diastereomeren ACTH-Peptide mit den Serin-Proteasen Trypsin und Chymotrypsin. Die Reaktionsfortschritte (*leftover starting material*) in Prozent sind geschätzt, da die Chromatogramme der MS-Abteilung nicht integriert werden konnten.

Peptid	Trypsin 5 min	Trypsin 10 min	Chymotrypsin 5 min	Chymotrypsin 10 min
Wsf ⁵	50%	10%	90%	80%
Wrf ⁵	25%	–	80%	60%
wrf ⁵	50%	10%	85%	70%
wsf ⁵	25%	–	85%	70%

enthalten. Die Fragmente, die mit Hilfe der HRMS identifiziert wurden, sind für Trypsin:

- 1710 g/mol (Peptid – R-NH₂)
- 1554 g/mol (Peptid – RR-NH₂)
- 1424 g/mol (Peptid – KRR-NH₂)
- 1069 g/mol (Nle-PfRXFK-OH)
- 1051 g/mol (1069 – H₂O, Zyklisierung)

Für Chymotrypsin wurden folgende Fragmente nachgewiesen:

- 1710 g/mol (Peptid – R-NH₂, unüblicher Schnitt)

- 1554 g/mol (Peptid – RR-NH₂, unüblicher Schnitt)
- 941 g/mol (sowohl Nle-PfRXF, als auch KAVGKKRR-NH₂)

Anhand der enzymatischen Verdaue können zwei wichtige Aussagen getroffen werden. Zum einen ist der Bereich der *message*-Sequenz stabiler, da die unnatürlichen β -Phenyltryptophane nicht von den Proteasen erkannt werden. Obwohl es sich bei dem Baustein um eine aromatische Aminosäure handelt, wurde sie auch nicht von Chymotrypsin erkannt, da keine Fragmente nachgewiesen wurden, die einen Schnitt in dieser Region belegen. Zum anderen ist die Stabilität gegenüber Trypsin besonders im Bereich der C-terminalen *address*-Sequenz gering, sodass hier zügig Fragmente entstehen, die dem α -MSH ähnlich sind. Die Konsequenz für eine mögliche *in vivo*-Anwendung der Peptide in Zukunft ist, dass durch den Abbau zu α -MSH-ähnlichen Fragmenten die Rezeptorselektivität zum MC2R abnehmen würde. Es ist daher von Nöten, auch den C-terminalen Bereich der Peptide durch Modifikationen proteasestabiler zu gestalten.^[300,301]

3.3.2 Ghrelin-Peptide

3.3.2.1 Die biologische Testung der kurzen Ghrelin-Peptide

In Kooperation mit Prof. Dr. ANNETTE BECK-SICKINGER und Dr. SYLVIA ELS-HEINDL wurden Derivate von Ghrelin und kurzen Ghrelin-Peptiden dargestellt.^[11] Dafür wurden die vier diastereomeren Bausteine **155**, **156**, **159** und **160** an der Universität Leipzig ebenfalls ohne Probleme in der SPPS eingesetzt. Die biologische Aktivität der Peptide wurde im Rahmen von Inositol-1-phosphat (IP-One)-Assays mit *homogeneous time-resolved fluorescence* (HTRF) bestimmt, die mit dem Ghrelin-Rezeptor und C-terminalem *enhanced yellow fluorescent protein* (eYFP) stabil transfizierten COS7-Zellen^[302] durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der biologischen Tests sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst.

Tabelle 3.6: Die Resultate der biologischen Tests der kurzen Ghrelin-Peptide aus NICKE *et al.*, *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1849-1855.^[11] Der besseren Übersicht halber wurden die Nummern der Veröffentlichung beibehalten. Ferner wurden weitere Testergebnisse rund um die D-Aminosäuren wrf und wsf eingepflegt. D-Benzothierylalanin (b), Isonipecotinsäure (Isn).

Nr.	Peptid	EC ₅₀ / nM	pEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM/ Δ%	Verhalten
P5	Ghrelin	2.8	8.55±0.04	99±2	Agonist
P6	Wrf ⁴ -Ghrelin	32.6	7.49±0.03	98±2	Agonist
P7	Wsf ⁴ -Ghrelin	34.2	7.47±0.03	96±2	Agonist
P8	KwFwLL-NH ₂	183	6.74±0.07	66±3	inverser A.
P9	K-Wrf-FwLL-NH ₂	480	6.32±0.06	72±2	inverser A.
P10	K-Wsf-FwLL-NH ₂	405	6.39±0.05	99±3	inverser A.
P11	Kw-Wrf-wLL-NH ₂	149	6.83±0.13	55±4	inverser A.
P12	Kw-Wsf-wLL-NH ₂	283	6.55±0.09	77±4	inverser A.
P13	KwF-Wrf-LL-NH ₂	919	6.04±0.13	39±3	Agonist
P14	KwF-Wsf-LL-NH ₂	>1000	–	–	inverser A.
P15	KbFwLL-NH ₂ ^[172]	22.9	7.64±0.04	99±2	inverser A.
P16	Kb-Wrf-wLL-NH ₂	549	6.26±0.10	56±3	inverser A.
P17	Kb-Wsf-wLL-NH ₂	>1000	–	–	inverser A.
P18	AwFn-Isn-NH ₂ ^[303]	16.4	7.78±0.10	110±6	Agonist
P19	KwFnLL-NH ₂ ^[172]	228	6.64±0.05	93±2	Agonist
P20	AwF-Wrf-Isn-NH ₂	27.9	7.56±0.06	105±3	Agonist
P21	AwF-Wsf-Isn-NH ₂	82.8	7.08±0.05	95±2	Agonist
	KbFwLL-NH ₂	41.9	7.38±0.05	100±3	inverser A.
	K-wrf-FwLL-NH ₂	110	6.96±0.07	97±4	inverser A.
	K-wsf-FwLL-NH ₂	22.1	7.66±0.06	100±3	inverser A.
	Kw-wrf-wLL-NH ₂	116	6.83±0.13	94±3	inverser A.
	Kw-wsf-wLL-NH ₂	450	6.55±0.09	94±3	inverser A.
	KwF-wrf-LL-NH ₂	>1000	–	–	inverser A.
	KwF-wsf-LL-NH ₂	>1000	–	–	inverser A.
	KwFwLL-NH ₂	373	6.43±0.10	69±4	inverser A.

Die Inkorporation der L-Aminosäurederivate Wrf und Wsf in den aromatischen Bereich der kurzen Ghrelin-Peptide hatte signifikanten Einfluss auf die biologische Wirkung der Peptide. Die Ghrelin-

Derivate der Aminosäuren verhielten sich weiterhin als Agonisten mit voller Wirksamkeit (*efficacy*) aber zwölfmal verringerter Potenz (*potency*). Bei den Substanz P-abgeleiteten kurzen Ghrelin-Peptiden zeigten sich sowohl Verbindungen, die sich als Agonisten verhalten, als auch welche, die inverse Agonisten darstellen. Inverse Agonisten deaktivieren den basal aktiven Ghrelin-Rezeptor. Eine Auswahl von Peptiden ist in Abbildung 3.17 präsentiert.

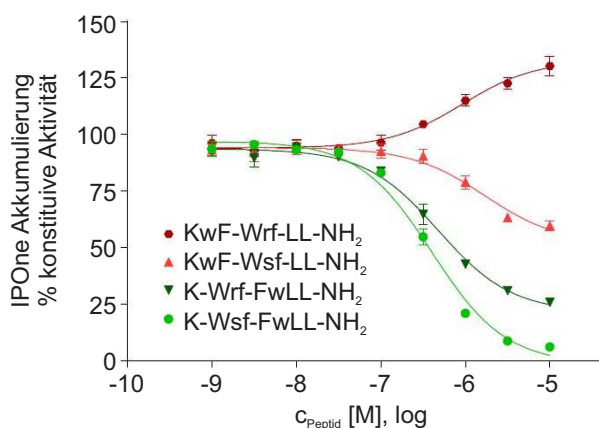


Abbildung 3.17: Die biologische Aktivität der kurzen Ghrelin-Peptide P13, P14, P9 und P10.^[11] Besonders interessant sind die unterschiedlichen biologischen Aktivitäten der diastereomeren Peptide. Während das Peptid KwF-Wrf-LL-NH₂ (P13) leichten Agonismus zeigt (Rezeptoraktivierung), ist das strukturverwandte Peptid KwF-Wsf-LL-NH₂ (P14) ein inverser Agonist, der eine teilweise Inaktivierung des Rezeptors hervorruft. Bei den Peptiden K-Wrf-FwLL-NH₂ (P9) und K-Wsf-FwLL-NH₂ (P10) wurde eine teilweise und eine vollständige Rezeptorinaktivierung beobachtet. Auch hier ist der Aktivitätsunterschied lediglich in einem Stereozentrum der dargestellten, unnatürlichen Aminosäure begründet.

Die kurzen Ghrelin-Peptide zeigen unterschiedliche biologische Wirksamkeiten nur durch die Änderung eines Stereozentrums, die die Ausrichtung des Indolrings beeinflusst. Über den Einbau der konformationell geankerten Tryptophanderivate, die im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurden, können langfristig Informationen über die biologisch wirksame Ausrichtung des Indolrings in kurzen Ghrelin-Peptiden relativ zum Rezeptor gewonnen werden. Aus diesem Grund wurde die Peptidbibliothek mit den D-Aminosäurevarianten wrf und wsf komplettiert. Die Ergebnisse der zweiten Messreihe mit den D-Aminosäuren sind in Abbildung 3.18 dargestellt.

Die in Abbildung 3.18 gezeigten Peptide sind alle inverse Agonisten. Besonders hervorzuheben sind die wxf²-Derivate der Leitpeptids KwFwLL-NH₂ und des bisher aktivsten KbFwLL-NH₂. Beide Peptide sind volle inverse Agonisten, jedoch zeigte das wsf²-Peptid mit einem EC₅₀ von 22.1 nM (in dieser Testreihe) eine etwa doppelt so hohe Potenz im Vergleich zum bisherigen Goldstandard KbFwLL-NH₂ (EC₅₀ = 41.9 nM). Mit den kurzen Ghrelin-Peptiden mit β -Phenyltryptophanen an

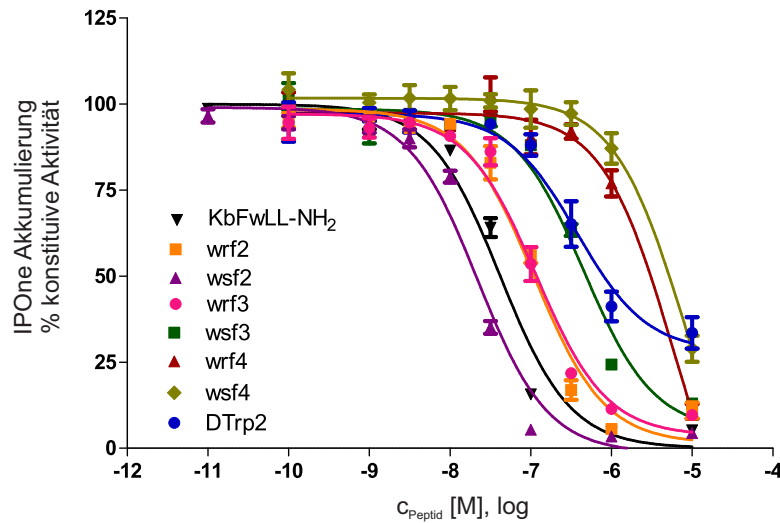


Abbildung 3.18: Die biologische Aktivität der D-Varianten der kurzen Ghrelin-Peptide. Die gezeigten Peptide sind allesamt inverse Agonisten des Ghrelin Rezeptors.

der Position 2 ist es möglich einen Aktivitätsbereich von 480 nM bis 22.1 nM abzudecken, sodass, wie erwähnt, ein inverser Agonist mit höherer Potenz als dem bisherigen Standard erhalten wurde. Es gelang durch die Wrf⁴- und Wsf⁴-Derivate der kurzen Ghrelin-Peptide, die Wirkung des Peptids durch die Änderung nur eines Stereozentrums zwischen agonistischem und invers agonistischem Verhalten zu differenzieren. Anhand dieser Resultate zeigte sich, dass die Einführung stereoisomerer β -Phenyltryptophane in biologisch aktive Peptide eine sinnvolle Plattform für die Diskussion wirkungsrelevanter Interaktionen mit dem Indolmotiv und den zu charakterisierenden Rezeptoren liefert. Ein vollständiger Satz an SPPS-kompatiblen β -Phenyltryptophanen könnte daher von Interesse für etliche peptidsynthetische Arbeitskreise sein, die die Rolle des Tryptophans in deren biologisch aktiven Peptiden untersuchen wollen.

3.3.2.2 Die Strukturanalyse der kurzen Ghrelin-Peptide

Zur weiteren Untersuchung der wirksamen Ghrelin-Analoga wurden NMR-spektroskopische Messungen durchgeführt, um die Konformation der Peptide zu ermitteln. Aufgrund der Ergebnisse der biologischen Tests wurden das Leitpeptid KwFwLL-NH₂ und K-wsf-FwLL-NH₂ gegenübergestellt. Die relevanten Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren beider Peptide sind in Abbildung 3.19 dargestellt.

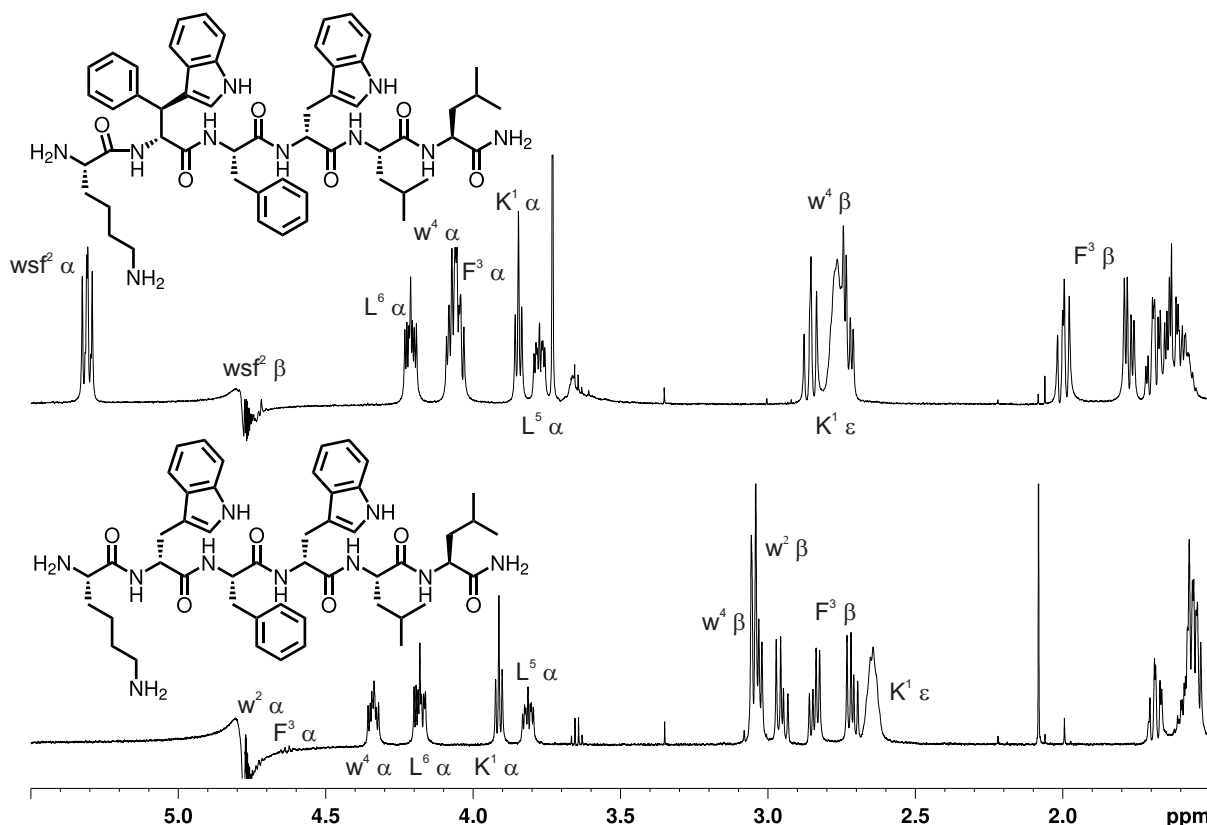


Abbildung 3.19: Die ¹H-NMR-Spektren (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/D₂O 9:1) von KwFwLL-NH₂ und K-wsf-FwLL-NH₂ zeigen Unterschiede besonders im Bereich von 5.50-1.50 ppm. Das untere Spektrum ist das von BECK-SICKINGER und ELS-HEINDL untersuchte Ghrelin-Leitpeptid.^[172] Auffällig sind hier die nicht aufgesplante $w^4 \beta$ -Position bei 3.05 ppm, sowie die gemittelten Kopplungen für $w^2 \beta$ und $F^3 \beta$. Dies spricht für eine flexible Beweglichkeit der aromatischen Seitenketten. Das obere Spektrum zeigt das wsf-modifizierte Ghrelinpeptid, das das markante α -Proton des wsf^2 bei 5.31 ppm trägt. Im Vergleich zum Leitpeptid ist auffällig, dass neben der erwarteten, antiperiplanaren Ausrichtung ($C\alpha-C\beta$) des wsf^2 -Bausteins zusätzlich eine Strukturierung der benachbarten Seitenketten von F^3 und w^4 auftritt. Die Mittelung der Kopplungskontanten ist hier nicht zu beobachten, sodass von einem *long-range* Effekt des wsf^2 auszugehen ist. Ferner wird eine deutlich Abschirmung von $F^3 \beta$ beobachtet.

Anhand der ähnlichen NH-Kopplungskonstanten von KwFwLL-NH₂ und K-wsf-FwLL-NH₂ kann

davon ausgegangen werden, dass das *backbone* beider Peptide vergleichbar strukturiert ist. Der Einfluss des wsf^2 -Bausteins ist besonders am F^3 zu sehen, der eine starke Abschirmung im Vergleich zum Leitpeptid erfährt und eine Vorzugskonformation der Seitenkette ausbildet. Ein auffälliger Unterschied in den Spektren von KwFwLL-NH_2 und K-wsf-FwLL-NH_2 besteht im Bereich der β -Protonen der aromatischen Aminosäuren. Besonders F^3 erfährt einen deutlichen Hochfeld-*shift*, sodass weitere Unterschiede der Spektren ebenfalls im aromatischen Bereich der Verbindungen zu erwarten sind. Die betreffenden Bereiche der HSQC- und ROESY-Spektren werden in Abbildung 3.20 näher gezeigt.

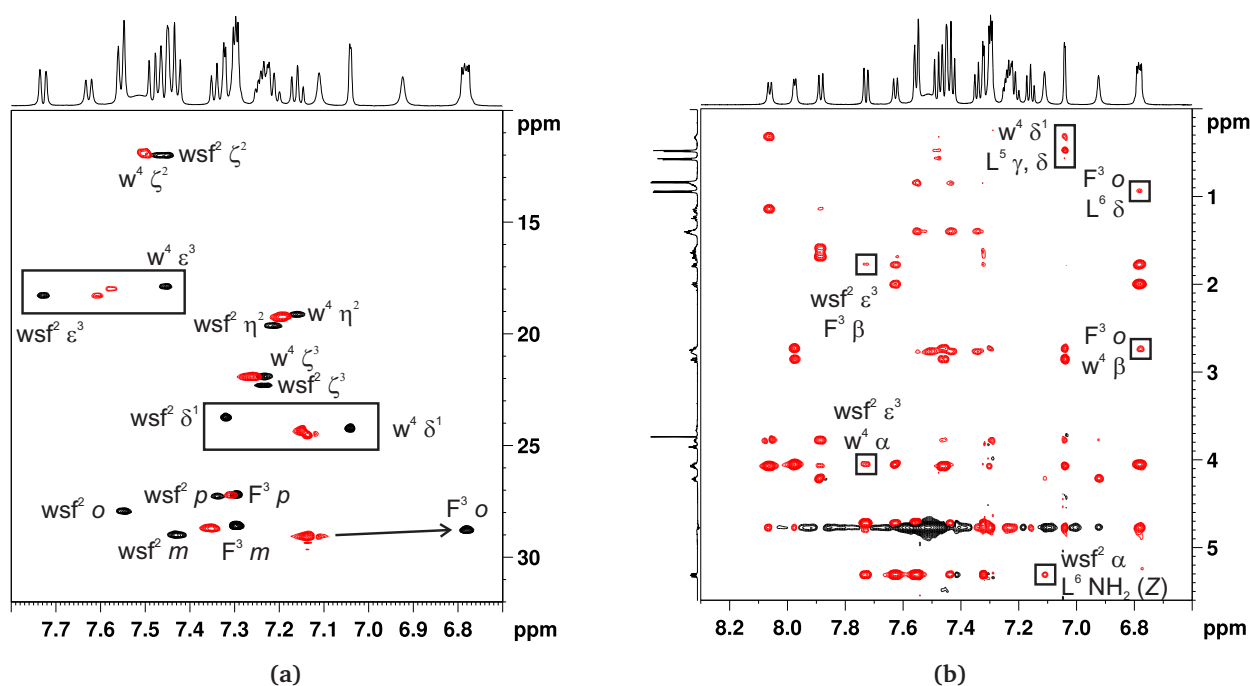


Abbildung 3.20: (a) Das *overlay* der HSQC-Spektren (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/D₂O 9:1) von K-wsf-FwLL-NH_2 (schwarz) und KwFwLL-NH_2 (rot) zeigt die C–H Korrelationen des aromatischen Bereichs. Besonders auffällig sind die markierten Areale der ϵ^3 -Protonen von wsf^2 und w^4 , die sich stark von den ϵ^3 -Protonen des Ursprungspeptids KwFwLL-NH_2 unterscheiden. Eine erhöhte Dispersion ist auch im Bereich der δ^1 -Protonen von wsf^2 und w^4 zu finden. Weiterhin ist ein deutlicher Hochfeld-*shift* der $\text{F}^3 \text{o}$ -Protonen ersichtlich. (b) Das ROESY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/D₂O 9:1) von K-wsf-FwLL-NH_2 zeigt die in schwarz umrandeten, strukturgebenden Kontakte, die zur Berechnung eines 3D-Modells herangezogen wurden.

Zur detaillierten Strukturanalyse wurden Temperaturreihen beider Peptide von 280 K – 320 K in 10 K-Inkrementen aufgenommen. Durch die Betrachtung der Temperaturgradienten der Amidprotonen der Peptide können Rückschlüsse auf die Involvierung in Wasserbrücken gezogen werden,

die für die Identifizierung von gefalteten Motiven hilfreich sein können.^[304,305] Es werden für Solvens-exponierte Amidprotonen Temperaturgradienten von -6.0 bis -8.5 ppb/K beobachtet, wohingegen Amidprotonen in Wasserstoffbrücken Temperaturgradienten von -2 ± 1.4 ppb/K aufweisen. Für kleine Peptide ist diese Methode jedoch nicht immer zuverlässig und sollte bei Bedarf mit den NH-CSD-Werten korreliert werden.^[306]

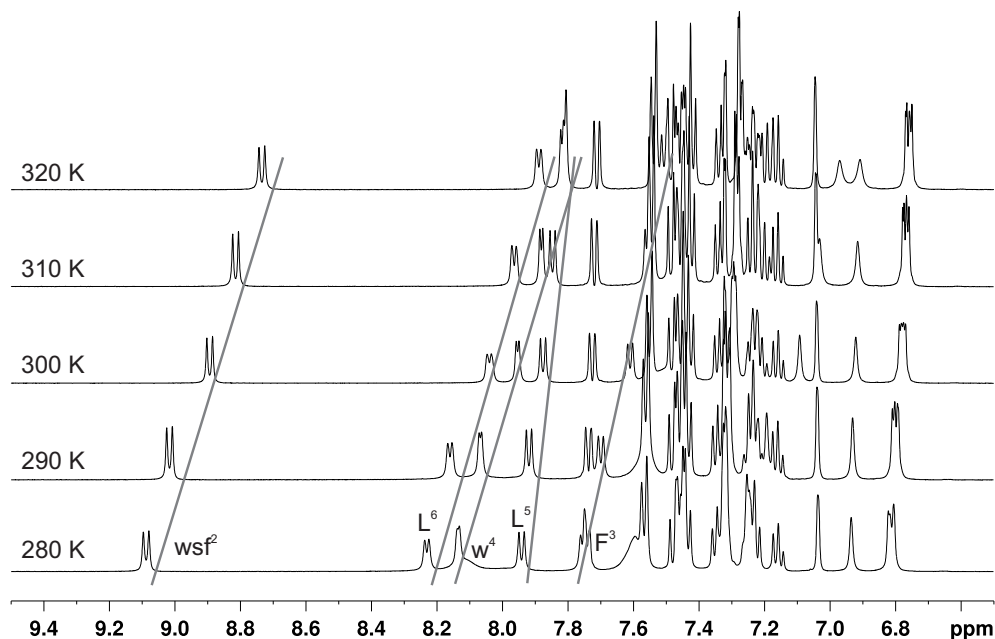


Abbildung 3.21: Die Temperaturreihe von K-wsf-FwLL-NH₂ (500 MHz, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/D₂O 9:1).

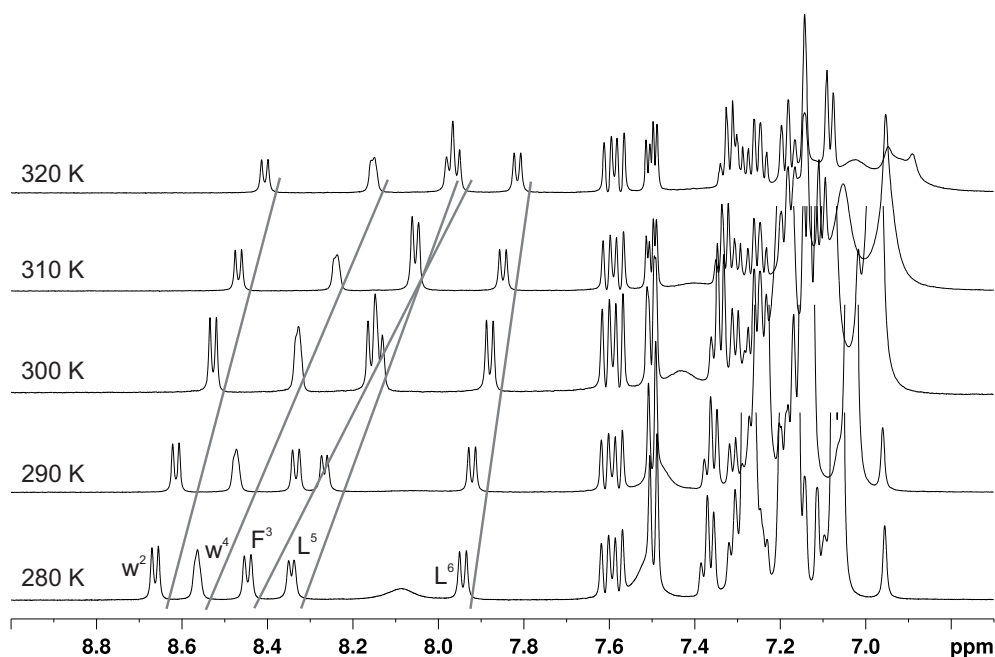


Abbildung 3.22: Die Temperaturreihe von KwFwLL-NH₂ (500 MHz, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). Auffällig ist zudem ein Ammoniumsignal ($J = 51$ Hz), das bei höherer Temperatur verschwindet.

Tabelle 3.7: Die Temperaturgradienten in ppb/K beider Ghrelin-Peptide KwFwLL-NH₂ und KwFwLL-NH₂, die aus den ¹H-NMR-Spektren (500 MHz, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1) von 280 K – 320 K extrahiert wurden.

Peptid	Lys ¹ NH	Xaa ² NH	Phe ³ NH	trp ⁴ NH	Leu ⁵ NH	Leu ⁶ NH
KwFwLL-NH ₂	-	-6.4	-12.2	-10.3	-9.3	-3.2
K-wsf-FwLL-NH ₂	-	-8.9	-6.3	-8.2	-8.6	-3.3

Ein charakteristischer Temperaturgradient ist in beiden Fällen am Leu⁶ zu sehen, wo ein Gradient von rund -3 ppb/K auftritt. Dieser niedrige Gradient legt die Existenz einer nicht-solvensexponierten Wasserstoffbrücke nah. Anhand der ähnlichen, skalaren NH- α -Kopplungen und vergleichbaren Temperaturgradienten beider Peptide, ist von einer ähnlichen, räumlichen Gestalt der Peptide auszugehen. Die stärker negativen Temperaturgradienten von Phe³ und trp⁴ im Ursprungspeptid können auf eine bessere Zugänglichkeit des Lösungsmittels hindeuten.

Die Analyse der Seitenkettenrotamere nach PACHLER wurde durch ein LORENTZ-zu-GAUSS transformiertes ¹H -NMR-Spektrum von K-wsf-FwLL-NH₂ ermöglicht (Abbildung 3.23).^[307]

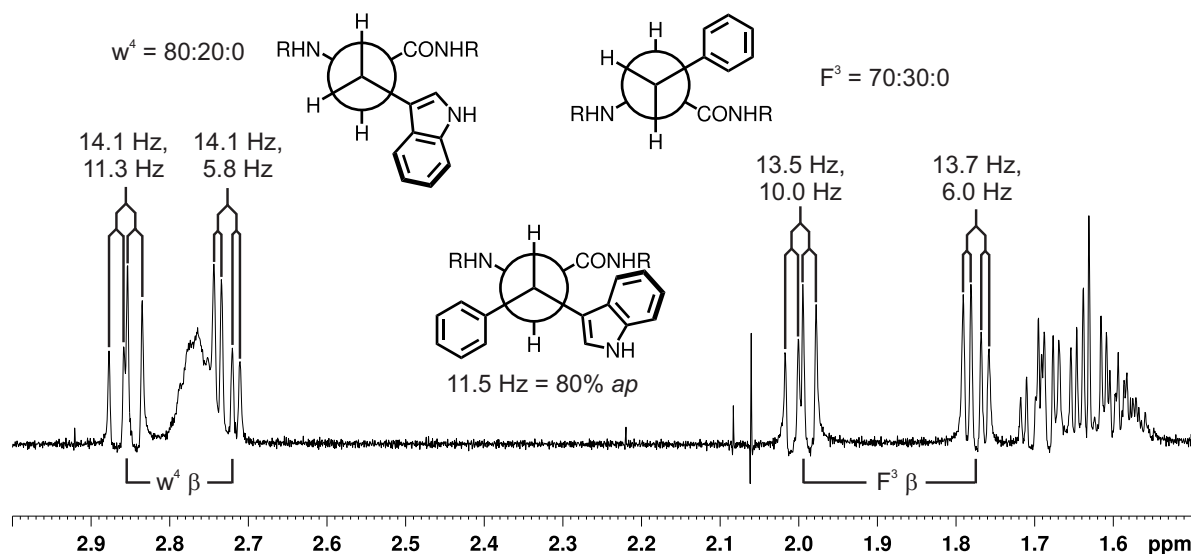


Abbildung 3.23: Die Analyse der Seitenkettenrotamere in K-wsf-FwLL-NH₂ wurde nach PACHLER mit Hilfe eines LORENTZ-zu-GAUSS transformierten ^1H -NMR-Spektrums (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1, $l_b = -1.5 \text{ Hz}$, $g_b = 0.3$) durchgeführt, um die relativen Populationen der energetisch günstigen Rotamere zu bestimmen.^[307] In allen Fällen ist die antiperiplanare Ausrichtung der Seitenketten der aromatischen Aminosäuren bevorzugt und wird mit Anteilen größer als 70% populiert.

Anhand dieser Daten wurde *in silico* ein Strukturmodell von PHILIP HORX erstellt, das die NOE-Daten und Temperaturgradienten berücksichtigt.

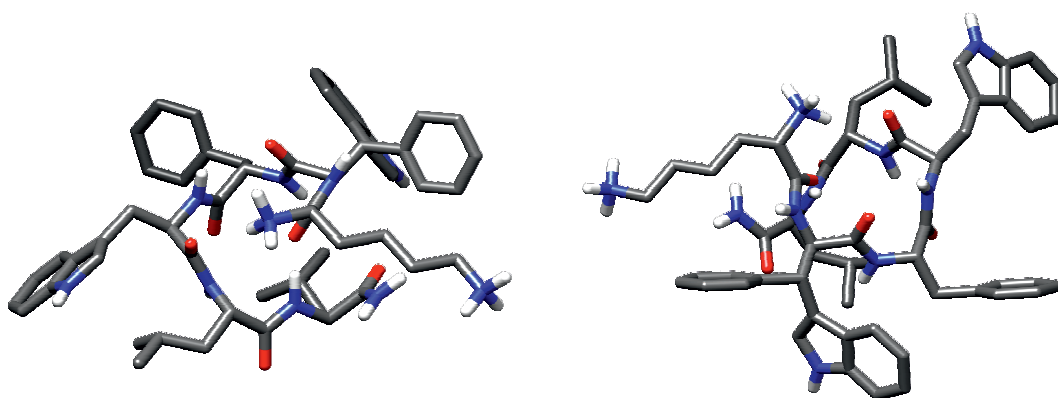


Abbildung 3.24: Die zwei Ansichten des von PHILIP HORX erstellten Strukturmodells des wsf²-Ghrelin-Hexapeptids zeigen die mit Hilfe der Temperaturreihe der ^1H -NMR-Spektren nachgewiesene Wasserstoffbrücke zwischen Leu⁶-NH und Lys¹-C=O. Ferner können die meisten NOE-Kontakte erfüllt werden, mit Ausnahme der Kontakte der wsf²-Seitenkettenkontakte. Die starke Abschirmung der Leu⁵-Seitenkettenprotonen erklärt sich durch den Ringstromeffekt des trp⁴, das zu Leu⁵ orientiert ist.

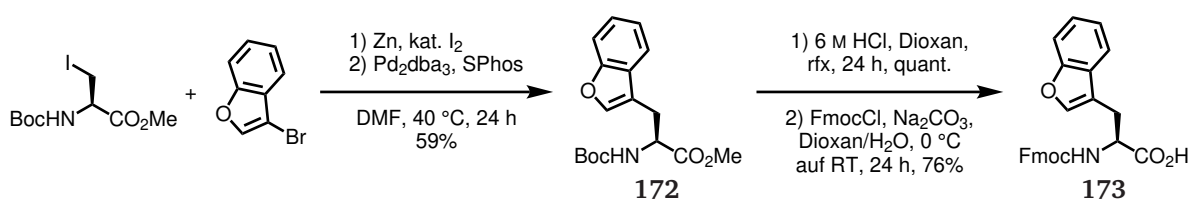
Das Molekül liegt mit einer π -helikalen Struktur mit einer Ringgröße von 16 Atomen vor, in der sich der *N*- und *C*-Terminus nahe kommen. Anhand der vergleichbaren NH-Kopplungskontanten und Temperaturgradienten ist es sehr wahrscheinlich, dass die Strukturierung des *backbones* der Leitpeptids KwFwLL-NH₂ ähnlich zum abgebildeten Modell ist.

3.3.3 Trp-cages

3.3.3.1 Die Konzipierung neuer Bausteine

Der Trp-cage (NLYIQWLKDGGPSSGRPPPS) ist ein äußerst stabil gefaltetes Miniprotein, das ausgiebig studiert wurde. Das Miniprotein ist tolerant gegenüber Mutationen. Lediglich die Mutation des zentralen Trp⁶-Rest führt oft zum Verlust der Faltung.^[12,177] Bisher zeigte sich einzig die Substitution des Trp⁶ durch Nal als Möglichkeit, die Faltung des Miniproteins zu erhalten.^[177] Die Mutation des zentralen Trp geht zudem mit einer drastischen Verschlechterung der Löslichkeit einher, sodass oft fluoridierte Lösungsmittelzusätze verwendet werden müssen, um eine NMR-spektroskopische Analytik der Substanzen zu ermöglichen.

Da die vorliegende Arbeit einen besonderen Fokus auf die Synthese von Trp-Derivaten hat, wurde, neben den beiden β -Phenyltryptophanen **155** und **159**, auch das L-Benzofuranylalanin (Bfa) im Rahmen der Bachelorarbeit von ARZU POYRAZOĞLU dargestellt.^[308] Diese Verbindung trägt die Substitution der Indol-NH-Grupp durch ein Sauerstoffatom und verhindert dadurch die Wasserstoffbrücke zum Arg¹⁶-*backbone*-Carbonylsauerstoffatom. Die Synthese des SPPS-kompatiblen Bfa-Bausteins ist in Schema 3.45 gezeigt.



Schema 3.45: Die Synthese des Bfa-Bausteins erfolgte ausgehend von einer klassischen NEGISHI-Strategie, die die Kupplung von Boc-geschütztem Iodalaninmethylester mit 3-Brombenzofuran in 59% Ausbeute ermöglichte. Die anschließende Totalhydrolyse gefolgt von der Fmoc-Schätzung in 78% Ausbeute lieferten den SPPS-Baustein Fmoc-Bfa-OH.

3.3.3.2 Die Strukturanalyse der Trp-cages

Es erfolgte die Synthese der Trp-cage Derivate mit Wsf, Wrf und Bfa an der Position sechs des ehemaligen Tryptophans. Die Derivate wurden NMR-spektroskopisch analysiert und mit den lite-

raturbekannten Verbindungen verglichen. Zunächst wurde der Bfa⁶-cage bei verschiedenen Temperaturen NMR-spektroskopisch vermessen. Es wurde für alle folgenden Derivate ein Lösungsmittelgemisch mit Trifluorethanol (TFE) verwendet, da die Löslichkeiten der Trp-cage-Derivate in wässrigem Phosphatpuffer schlecht war und es oft zu einer gelartigen Konsistenz des Analyten kam. In Abbildung 3.25 ist die Temperaturreihe des Bfa-cages gezeigt.

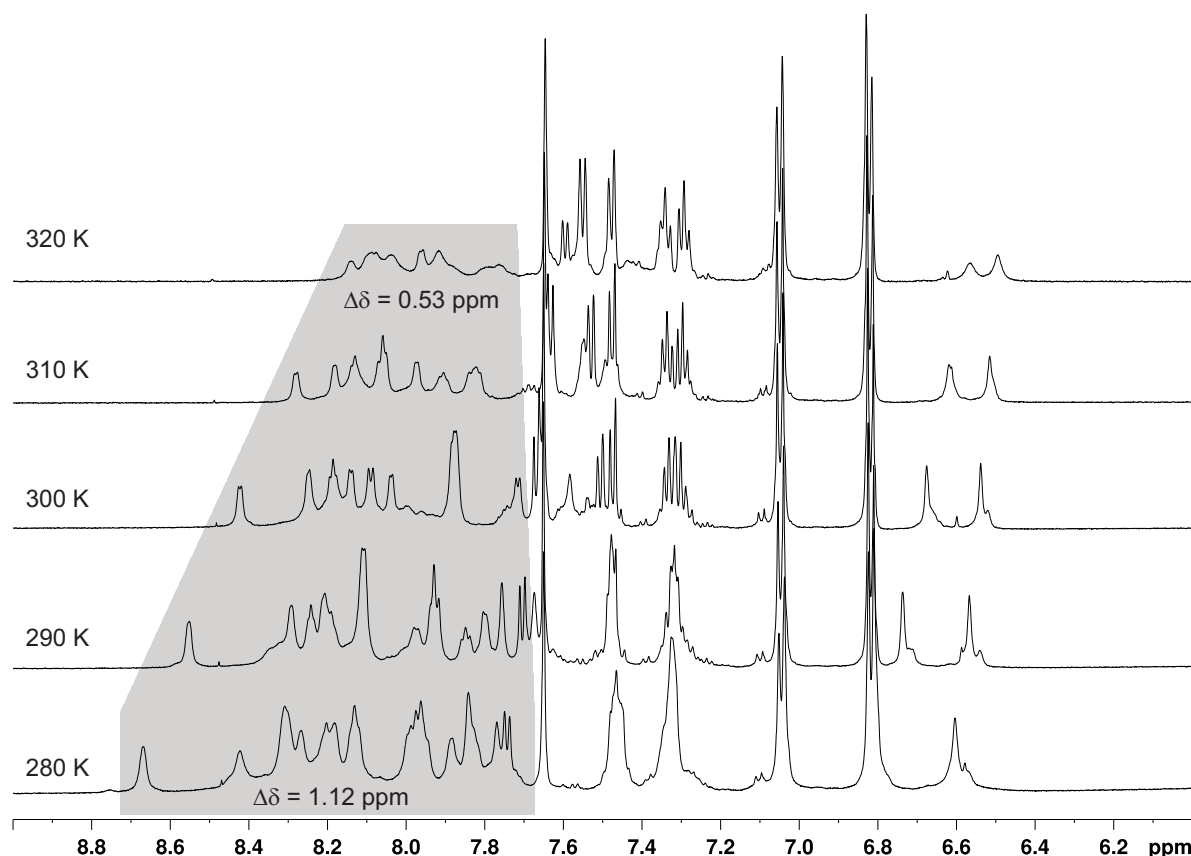


Abbildung 3.25: Die Temperaturreihe des Bfa-cages (600 MHz, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE-*d*₂/ D₂O 6:3:1) zeigt den NH- und Aromatenausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums. Es ist ersichtlich, dass die verbreiterten Signale der Protonen bei 280 K bei höherer Temperatur schärfer erscheinen, da das Peptid die langsame Dynamik und damit seine Faltung verliert. Die Integrale der Amidprotonen werden bei höheren Temperaturen kleiner, was auf einen schnelleren Austausch der Protonen mit dem Lösungsmittel und der damit einhergehenden Unterdrückung der Signale durch die WATERGATE-Pulssequenz hindeutet.

Die Dispersion der Amidprotonen fällt von 1.12 ppm bei 280 K auf 0.53 ppm bei 320 K, was auf einen Entfaltungsprozess des Peptids hindeutet. Die Amiddispersionen der strukturverwandten Trp-cages sind in Tabelle 3.8 aufgelistet.

Es ist ersichtlich, dass für den nativen Trp-cage nicht die größte Dispersion der Amidprotonen zu verzeichnen ist, sondern die Amiddispersion bei Temperaturerhöhung von 280 K auf 320 K le-

Tabelle 3.8: Die Amiddispersionen ($\Delta\delta$ in ppm) der Trp-cages (600 MHz, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D₂O 6:3:1).^[308]

Temperatur	Trp ⁶ -cage/ ppm	Nal-cage ⁶ / ppm	Bfa ⁶ -cage/ ppm
280 K	1.34	1.20	1.12
290 K	1.31	1.10	0.98
300 K	1.25	1.08	0.90
310 K	1.21	0.95	0.73
320 K	1.17	0.74	0.53

diglich um 0.17 ppm abnimmt. Dies ist das Spiegelbild eines unvollständigen Entfaltungsprozesses. Die Schmelztemperatur des Trp-cages (TC5b) liegt bei ca. 42 °C,^[12] sodass bei einer Temperatur von 320 K (ca. 47 °C) der Schmelzvorgang noch nicht vollständig abgelaufen ist und keine *random coil*-Verschiebungen der Amidprotonen zu verzeichnen sind. Für die Derivate Nal⁶ und Bfa⁶ sind bei 320 K noch Amiddispersionen von 0.74 ppm und 0.53 ppm zu verzeichnen, sodass diese Peptide bei dieser Temperatur praktisch vollständig entfaltet sind. Die Auswirkung der Substitution des Indol-NHs durch das Sauerstoffatom im Bfa zeigt sich daher deutlich in der Destabilisierung der gebildeten Sekundärstruktur, jedoch ist die Bildung der empfindlichen Trp-cage-Struktur trotz der Substitution des zentralen Tryptophans positiv zu bewerten, da oft auch nur die kleinste Veränderung des Indols zu einem vollständigen Verlust der Sekundärstruktur führt.^[179]

Neben der Substitution des Trp⁶ durch Bfa⁶ wurden Derivate mit Wrf⁶ und Wsf⁶ synthetisiert. Das Trp⁶-Rotamer des *cage*s ist ein antiperiplanares und kann nur von einem der Bausteine, nämlich Wrf⁶ erfüllt werden. Diese Hypothese ist in der folgenden Abbildung 3.26 anhand von NEWMAN-Projektionen verdeutlicht.

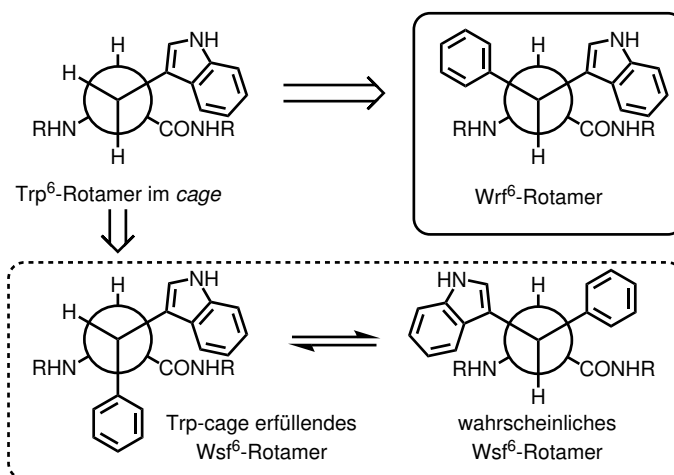


Abbildung 3.26: Die Konformation des Trp⁶-Restes im *cage*, erkennbar an den PDB-Strukturen 2JOF oder 1L2Y, würde lediglich durch Wrf erfüllt werden können. Im unteren Fall des Wsf⁶ würde im Trp-cage-erfüllenden Rotamer der Phenylrest in der ungünstigen *gauche*(–)-Position sein. Das wahrscheinliche, antiperiplanare Rotamer des Wsf⁶ hätte zur Folge, dass die Indol-Kavität des Trp-cages durch den Phenylrest ausgefüllt werden müsste, sodass die Sekundärstruktur stark beeinträchtigt werden würde.

Die synthetisierten Trp-*cage*-Derivate wurden NMR-spektroskopisch vermessen. Aufgrund der sub-optimalen Löslichkeit wurde ein Lösungsmittelgemisch mit 30% TFE verwendet. Anhand der CSD-Werte von WISHART *et al.*^[180] (Tabelle 3.9) wurden im Vergleich zu aktuellen Publikationen von ANDERSEN^[183] die Faltungspopulationen der Trp-*cage*-Derivate berechnet.^[26]

Tabelle 3.9: Die nach WISHART *et al.* verwendeten *random coil* CSD-Werte (δ_{rc}) in ppm. Fett gedruckte Werte zeigen Aminosäuren, die in der Sequenz auf Prolin folgen und somit einen anderen CSD-Wert haben als für andere Folgeamino-säuren.^[180]

Leu H α	Pro H α	Pro H β	Pro H δ	Gly H α
4.34	4.73	1.91	3.63	4.13

Die nach ANDERSEN *et al.*^[183] verwendeten chemischen Verschiebungen charakteristischer Aminosäurereste für die Bestimmung der Faltungspopulation sind in Tabelle 3.10 dargestellt.

Aus der Differenz der Werte aus Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10 wurden die CSD-Werte berechnet, die in Tabelle 3.11 dargestellt sind.

Tabelle 3.10: Die chemischen Verschiebungen ($\delta_{\text{obs.}}$) faltungsrelevanter Protonen^[183] der Trp-cage-Peptide in ppm (NLYIQXLKDGGPSSGRPPPS, 600 MHz, 280 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1), mit $\text{Pro}^{18} \text{H}\beta_3 = \text{H}\beta^{\text{proS}}$ und $\text{Pro}^{19} \text{H}\delta_3 = \text{H}\delta^{\text{proR}}$.^[26]

Xaa-cage	Leu ⁷ H α	Pro ¹⁸ H α	Pro ¹⁸ H β_3	Pro ¹⁹ H δ_3	Gly ¹¹ H α_2
Trp ⁶	3.50	2.49	0.18	3.12	0.65
Wrf ⁶	3.52	3.49	1.37	2.92	2.30
Wsf ⁶	3.72	4.41	1.75	3.53	3.29

Tabelle 3.11: Die CSD-Werte ($\Delta\delta = \delta_{\text{obs.}} - \delta_{\text{rc}}$) der Trp-cage-Peptide, gebildet aus Tabelle 3.9 und Tabelle 3.10.

Xaa-cage	Leu ⁷ H α	Pro ¹⁸ H α	Pro ¹⁸ H β_3	Pro ¹⁹ H δ_3	Gly ¹¹ H α_2
Trp ⁶	-0.84	-2.24	-1.73	-0.51	-3.48
Wrf ⁶	-0.82	-1.24	-0.54	-0.71	-1.83
Wsf ⁶	-0.62	-0.32	-0.16	-0.10	-0.84

Die CSD-Werte im Balkendiagramm in Abbildung 3.27 verdeutlichen die Anteile der faltungsrelevanten Protonen im Vergleich zum nativen Trp-cage.

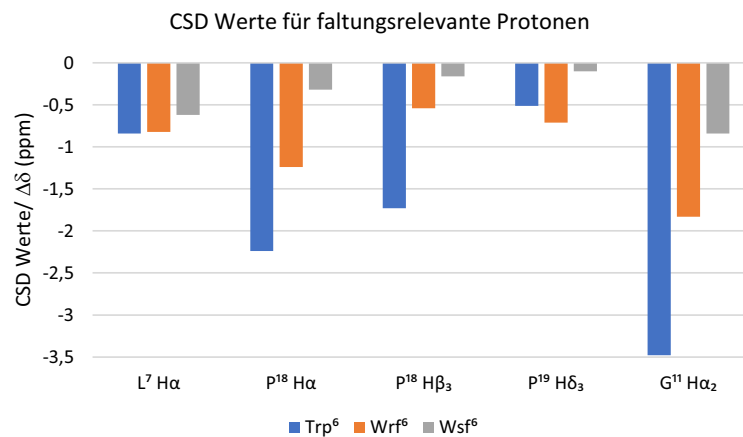


Abbildung 3.27: Die CSD-Werte der faltungsrelevanten Protonen im Balkendiagramm.^[26,183]

Aus den Werten aus Tabelle 3.11 kann mit der 100%-gefalteten Referenz des nativen Trp-cages ein gefalteter Anteil der Mutanten berechnet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.12 gezeigt.

Tabelle 3.12: Die prozentualen Faltungsanteile der Trp-*cage*-Derivate anhand charakteristischer Protonen.

Xaa- <i>cage</i>	Leu ⁷ H α	Pro ¹⁸ H α	Pro ¹⁸ H β_3	Pro ¹⁹ H δ_3	Gly ¹¹ H α_2	Durchschnitt
Wrf ⁶	98%	55%	31%	139%	53%	75%
Wsf ⁶	74%	14%	9%	20%	24%	28%

Anhand der ermittelten Werte ist erkennbar, dass für den Wrf⁶-*cage* eine Faltungspopulation von 75% erhalten wird, vom Wsf⁶-Derivat jedoch nur 28%. Dies entspricht dem erwarteten Modell aus Abbildung 3.26, da nur das Wrf⁶ das Rotamer des Trp⁶ einnehmen kann. Trotzdem kommt es zur Störung der gesamten Faltung. Weitere Studien könnten hier ansetzen, um beim Wrf⁶-*cage* beispielsweise das Pro¹⁹ zu ersetzen, um für den zusätzlichen Phenylrest der unnatürlichen Aminosäure Platz zu schaffen und die Faltung zu stabilisieren. Dies könnte auch ein Grund für die starke Verschiebung des Pro¹⁹ H δ_3 sein, da es in unmittelbarer Nähe zum Phenylrest ist, wenn der *cage-fold* ausgebildet wird. Die Mutation des Pro¹⁹-Rests hat sich jedoch als destabilisierend erwiesen, da die hydrophobe Interaktion zwischen Tyr³ und Pro¹⁹ ein wesentlicher Teil des Indol-abschirmenden Motivs ist.^[12]

4 Zusammenfassung

Die in der Natur vorkommenden, 20 codierten α -Aminosäuren stellen die Basis aller funktionalen Proteine dar. Aus dieser vergleichsweise geringen Anzahl an Bausteinen gelingt es natürlichen Systemen hochspezifische Enzyme zu generieren, um gezielt biochemische Prozesse durchzuführen und zu regulieren. Hochflexiblen, synthetischen Peptiden oder Proteinfragmenten mangelt es an dem evolutionären Prozess, dem Proteine lebender Organismen ausgesetzt waren, sodass für die Entstehung besonderer Funktionen oft modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Diese Erweiterung des Aminosäurealphabets war Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Am Beispiel der β,β -Diaryl- α -aminosäuren sollten Hybride codierter, aromatischer Aminosäuren dargestellt werden, denen durch die Verschmelzung zweier natürlicher Seitenketten eine Sonderstellung im Vergleich zu vollständig konstruierten, unnatürlichen Aminosäuren innewohnen könnte.

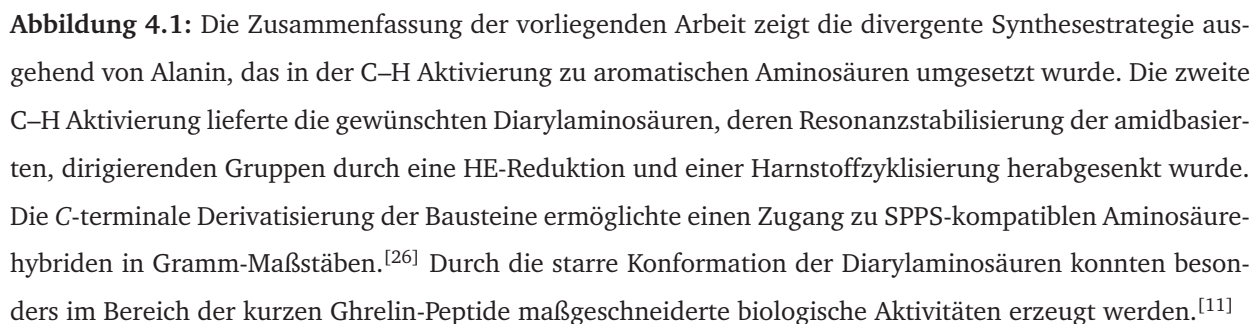
Eine wertvolle Methode zur Synthese von β,β -disubstituierten α -Aminosäuren besteht in der dirigierten C–H Aktivierung, die in den letzten Jahren intensiv studiert wurde. Mit dieser Methode ist der sequentielle Aufbau der β -Position in diastereoselektiver Weise möglich, sodass die Modifikation eines passend geschützten Alanin-Vorläufers in den Fokus rückte. Die Darstellung von Trp-Derivaten ausgehend vom Alanin-Vorläufer gestaltete sich Stufen-effizienter und erhielt im Gegensatz zum Schutzgruppentanz ausgehend von Tryptophan das α -Stereozentrum. Dies ist zwingende Voraussetzung zur Synthese geeigneter SPPS-Bausteine. Die Einführung des zweiten Arylrests erfolgte in exzellenten Diastereoselektivitäten ($dr > 25:1$) und ermöglichte die Generierung des Gerüsts in Multigramm-Maßstäben. Im Anschluss an die C–H Aktivierung wurde die Phth-Schutzgruppe entfernt und die notwendige Fmoc-Schutzgruppe installiert, wodurch die Epimerisierungstendenz der Bausteine gesenkt werden konnte. Die Fmoc-Schutzgruppe war kompatibel mit den Reaktionsbedingungen der Folgestufen wie der HANTZSCH-Ester-Transferhydrierung. Diese wurde in einer Weise optimiert, um die Bildung eines Disproportionierungsprodukts des HE zu unterdrücken und hohe Ausbeuten des gewünschten Tetrahydrochinolins zu gewährleisten. Im Anschluss konnte durch die Reaktion mit Triphosgen ein Acylharnstoff gebildet werden, der als Aktivamid die C-terminale Derivatisierung des sonst stabilen 8AQ-Amids erlaubte und den Zugang zu Carbonsäuren, Estern, Amiden und Alkoholen ermöglichte. Im Zuge dessen konnten Gramm-Mengen der vier Stereoisomere des β -Phenyltryptophans in SPPS-kompatibler Form erhalten werden. Theoretische Berechnungen ausgehend von erhaltenen Kristallstrukturen der 8AQ-Amide und

deren Nbz^{cyc}-Aktivamide zeigten die verringerte Resonanzstabilisierung in den Nbz^{cyc}-Aktivamiden und erklärten somit die induzierte Reaktivität. Die charakteristischen WINKLER-DUNITZ-Parameter der Nbz^{cyc}-Aktivamide haben die Hypothese der erhöhten C-terminalen Elektrophilie durch die Verzerrung der Amidgeometrie untermauert.

Die dargestellten β,β -disubstituierten α -Aminosäuren wiesen in aller Regel eine antiperiplanare Konformation von H α zu H β auf. Die antiperiplanare, konformationelle Ankerung, die die eine Seitenkette auf die andere ausübt und *vice versa*, ordnet die dargestellten Verbindungen in die Kategorie der offenkettig-konformationell designten Verbindungen ein.^[309] Diese Konformation ließ sich ebenfalls auf die korrespondierenden Peptidumgebungen übertragen.

Der ehemals fehlende synthetische Zugang zu unsymmetrisch substituierten, SPPS-kompatiblen β,β -Diaryl- α -aminosäuren spiegelt sich darin wider, dass bis dato lediglich symmetrische β,β -Diaryl- α -aminosäuren in peptidische Umgebungen eingeführt werden konnten.^[172,310–321] In der vorliegenden Arbeit konnte ein verlässlicher Zugang zur Substanzklasse der unsymmetrisch substituierten β,β -Diaryl- α -aminosäuren erarbeitet werden. Weiterhin konnten Studien zum strukturellen Einfluss der neuen *building blocks* auf Ghrelin-, ACTH- und Trp-cage-Peptide mit Hilfe der NMR-Spektroskopie durchgeführt werden. Die neuen Bausteine zeigten besonders im Bereich der kurzen Ghrelin-Analoga einen profunden Einfluss auf die biologische Aktivität. So gelang es durch die Invertierung eines einzigen Stereozentrums den inversen Agonismus des Peptids KwF-Wrf-LL-NH₂ am Ghrelin-Rezeptor zum Agonismus im Peptid KwF-Wsf-LL-NH₂ zu verändern. Es zeigte sich, dass die vier diastereomeren, inversen Agonisten K-Xaa-FwLL-NH₂ einen großen Aktivitätsbereich von 480 nM bis 22.1 nM abdeckten, in der das wsf²-Peptid sogar das bisherig potenteste Peptid KbFwLL-NH₂ (EC₅₀ = 41.9 nM) übertraf. Auf struktureller Ebene zeigte sich, dass die Einführung von D-Aminosäuren in die kurzen Ghrelin-Peptide in der Position zwei die Ausbildung einer π -Helix hervorruft, die für die biologische Aktivität dieser Derivate entscheidend sein könnte.^[11,172]

Die folgende Abbildung 4.1 fasst die Systematik dieser Arbeit, in der durch molekulare Konformationen synthetische Transformationen ermöglicht und biologische Aktivitäten von Peptidhormonen moduliert wurden, zusammen.



5 Summary

The 20 naturally occurring DNA-encoded α -amino acids constitute the foundation of every functional protein. From these rather limited set of building blocks, highly specific enzymes have emerged from living organisms to catalyze biochemical processes. Flexible, synthetic peptides or protein fragments, however, lack the influence of evolutionary pressure placed upon living organisms which often results in the necessity of unnatural amino acid building blocks to create the desired molecular properties. In this work, the expansion of the amino acid alphabet is achieved by combining natural amino acid side chains to give hybrids which may hold an exceptional position in contrast to entirely unnatural building blocks.

A powerful method for the synthesis of β,β -diaryl- α -amino acids is the directed C–H activation. By following the logic of C–H activation, the stereoselective construction of the β -stereocenter starting from alanine is possible. It is also a viable tool for the synthesis of various enantiopure Trp derivatives which was clearly superior to the chiral pool approach starting from natural Trp itself. The introduction of the second aryl moiety proceeded in excellent diastereoselectivity ($dr > 25:1$) and yielded the β,β -diaryl- α -amino acids in multigram-scale. The removal of the Phth protecting group was beneficial for the stability of the α -stereocenter directly after the C–H activation event and was followed by the installation of the necessary Fmoc protecting group. The SPPS-compatible protecting groups also were stable under the conditions applied in the HANTZSCH's ester transfer hydrogenation for pyridine reduction and the amide activation using triphosgene. This procedure allowed the C-terminal diversification of the otherwise stable 8AQ amides by transforming it into an activated acyl urea compound, accessing carboxylic acids, esters, amides and alcohols. By doing so, gram-scale quantities of all stereoisomers of β -phenyltryptophan could be obtained protected in SPPS-compatible fashion. Theoretical calculations were applied to characterize the induced reactivity of the Nbz^{cyc} activated amides in contrast to the unreactive 8AQ amides using related crystal structures as starting conformations. Furthermore, the analysis of the crystal structures revealed distinct WINKLER-DUNITZ-parameters to explain the considerable C-terminal electrophilicity created by the amide distortion.

The β,β -diaryl- α -amino acids usually populated an antiperiplanar conformation of H α and H β . The conformational anchoring that one aryl group exhibits on the other and *vice versa* classifies the synthesized building blocks as open-chain conformationally designed compounds.^[309] This ri-

gid conformation could also be transferred to peptidic environments.

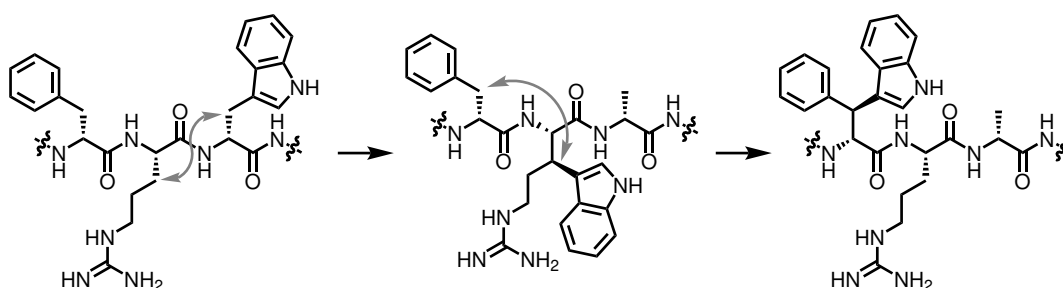
To this date, there were no examples of non-symmetrical β,β -diaryl- α -amino acids introduced into peptide environments^[172,310–321] which represents the lack of the synthetic access towards these valuable building blocks. In this work, the synthetic access was elaborated as well as first examples of peptide derivatives of β,β -diaryl- α -amino acids in ghrelin, ACTH and Trp-cage peptides which were characterized in terms of their structure and biological properties. The introduced building blocks especially in short ghrelin peptides had a profound impact on their biological activity, giving peptides behaving as agonists or inverse agonists depending on only one stereocenter of the β -position in Wrf⁴ and Wrf⁴ of KwF-Xaa-LL-NH₂. In position two of the short ghrelin peptides, all four stereoisomers were introduced to cover an activity range of 480 nM to 22.1 nM which revealed the wsf² peptide to be the most potent hexapeptide ghrelin receptor inverse agonist to this date (former gold standard: KbFwLL-NH₂, EC₅₀ = 41.9 nM). NMR structure elucidations also suggested that D-amino acids introduced in position two of the short ghrelin peptides caused the formation of a π -helix conformation of the hexapeptides which might play a crucial role in biological activity.^[11,172]

6 Ausblick

Die erarbeitete Methodik zur Synthese β -verzweigter α -Aminosäuren hat großes Potential für eine Vielzahl zukünftiger Anwendungen. Für die strukturellen Fragestellungen auf der Peptidebene, die mit Hilfe der NMR-Spektroskopie und anderen analytischen Methoden bearbeitet werden können, ist die Darstellung sterisch eingeschränkter Aminosäuren auf dem vorgestellten Weg ein wertvolles Werkzeug. Nebst der Synthese konformationell rigider Bausteine ermöglicht die C–H Aktivierung ebenfalls einen Zugang zu (möglicherweise diastereoselektiv) isopenmarkierten, natürlichen α -Aminosäuren, die für Spezialanwendungen zur Klärung NMR-spektroskopischer Fragestellungen Anwendung finden könnten.^[52,67]

Der Reaktionsmechanismus der Transferhydrierung mit Hilfe des HANTZSCH-Ester könnte weiter untersucht werden, da die kooperativen Effekte von LiBr und Ameisensäure derzeit unklar sind.^[322] Zudem könnten Studien zur Organokatalyse durch perfluorierte Iodalkane unternommen werden, da die Reaktion in HFIP bereits ohne zugesetzte LEWIS-Säuren ablief.^[323]

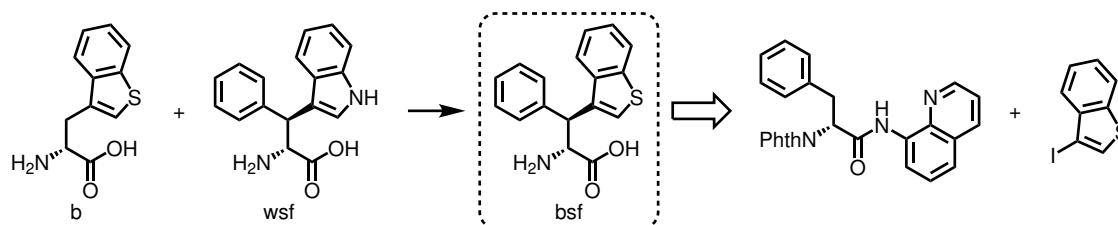
Im Bereich der Peptidhormone könnte ein neues Konzept des Indol-hopping untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde weitestgehend die Addition von Seitenketten untersucht, jedoch könnte durch die systematische Mutation einzelner Aminosäuren die Gesamtanzahl der Seitenketten in einem Peptid konstant gehalten werden, um neue strukturelle und biologische Eigenschaften modifizierter Peptidhormone zu erzeugen (Schema 6.1).



Schema 6.1: Das Konzept des Indol-hoppings anhand des ACTH-Antagonisten GPS1573. Durch die Transferierung des Indolrestes auf das benachbarte Arginin wird eine neue β -verzweigte Aminosäure erzeugt und das ehemalige Tryptophan wird durch ein Alanin ersetzt, sodass die Gesamtanzahl der Seitenketten konstant bleibt. Es handelt sich bei den Peptiden um Konstitutionsisomere. Die Übertragung des Indolrestes auf das D-Phenylalanin bildet das bereits dargestellte wsf.

Im Bereich der kurzen Ghrelin-Peptide wurde mit dem wsf² der bis dato potenteste inverse Agonist

des Ghrelin Rezeptors gefunden, der das b²-Derivat übertraf. Nun kann in einem kombinatorischen Ansatz erprobt werden, ob die Einführung des Benzothiophenrings in eine wsf-artige Aminosäure ein noch potenteres Peptid hervorbringt, oder ob komplexe Mechanismen die Aktivität des Peptids bestimmen (Schema 6.2).



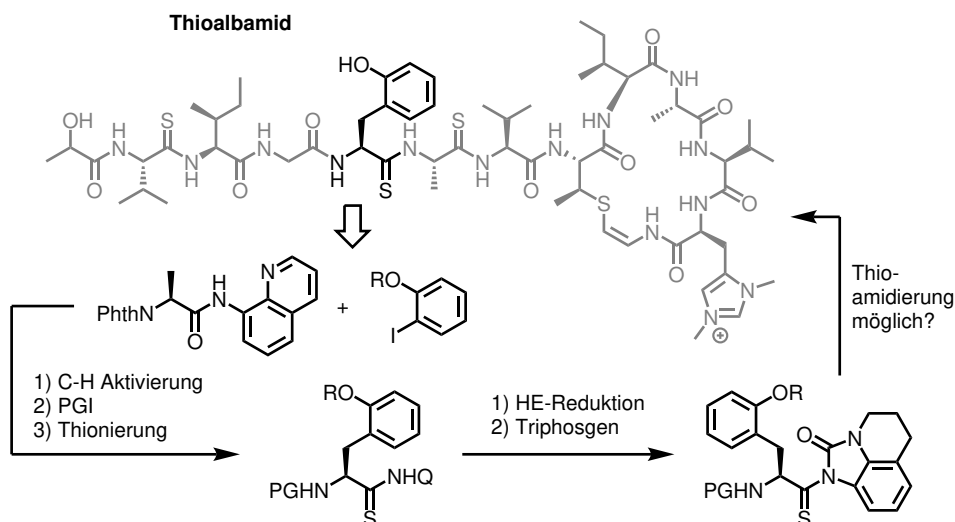
Schema 6.2: Das bsf könnte als neues Synthesziel anvisiert werden, da es die zwei Bausteine kombiniert, die zu den aktivsten inversen Agonisten des Ghrelin Rezeptors geführt haben. Es ist eine Herausforderung, die Katalysatorvergiftung, die vom Schwefel ausgeht, in der C–H Aktivierung zu überwinden.

Neben vielfältigen Anwendungen im Bereich der Peptidhormone könnten materialchemische Eigenschaften von zyklischen Peptiden mit den dargestellten Bausteinen vielversprechend sein, da Tryptophan ein wichtiger Bestandteil der Peptide ist, die selbstorganisierende, ein- und zweidimensionale Netzwerke aufbauen.^[324]

Die konformationelle Abhängigkeit der Tryptophan-bedingten Fluoreszenz birgt eine weitere mögliche Anwendung der Bausteine.^[325] Besonders im Bereich der *hinge*-Peptide^[326–329] ist die Trp-induzierte Fluoreszenz ein interessantes Forschungsthema. Die Synthese des SPPS-kompatiblen Bromtryptophans, dessen Gerüst im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurde, könnte die *late-stage* Derivatisierung der *hinge*-Peptide durch effiziente Kreuzkupplungsreaktionen^[226,330–335] ermöglichen, um konformationsabhängige, fluoreszente Molekülbibliotheken an *hinge*-Peptiden zu erzeugen.

Im wachsenden Bereich der nicht-planaren Amide wurde ein wertvoller Beitrag geleistet, da die stabile Amidbindung von 8AQ-Amiden geschwächt wurde, was die C-terminale Derivatisierung erlaubte. Hier sollten die Faktoren, die die Amidverzerrung verstärken, weiter untersucht werden. Es könnten Beiträge für die NCL geleistet werden,^[206–209] sowie die Ergänzung der Strategie um die mögliche Thioamidierung ergänzt werden.^[245,269,336]

Eine kombinierte Methode der C–H Aktivierung mit der folgenden Thioamidbildung durch aktivierte Thioamide könnte in der Synthese diverser Thioamid-Naturstoffe wie dem Thioalbamid Anwendung finden (Schema 6.3).^[337,338]



Schema 6.3: Das Thioalbamid könnte im Rahmen der Strategieerweiterung auf eine mögliche Thioamidierung als Synthesziel gerechtfertigt werden. *protecting group interconversion* (PGI).

Die Synthese der 8AQ-Thioamide mit Hilfe von LAWESSON's Reagenz (LR) wurde im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls getestet und als vielversprechend wahrgenommen. Die Überprüfung der Kompatibilität mit den Folgestufen steht noch aus.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine Infomationen

Die käuflich erworbenen Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Lösungsmittel für Reaktionen wurden nach Standardmethoden getrocknet, entgast (*Freeze-Pump-Thaw*-Methode oder durch Verdrängung mit Argon) und aufbewahrt.^[339]

Die säulenchromatographische Reinigung von Rohprodukten erfolgte mit Hilfe von Kieselgel 60 M (0.040-0.063 mm/ 230-400 *mesh*) der Firma MACHEREY-NAGEL. Die Reaktionskontrollen wurden mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie-Platten (DC) der Firma MERCK (DC Kieselgel 60 F₂₅₄) durchgeführt. Die Entwicklung der DC-Platten erfolgte mit den folgenden *stains*:

1. UV-Licht (254 nm)
2. Cer-Dip (1 g (NH₄)₄Ce(SO₄)₄ · 2H₂O, 2.5 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O, 10 mL H₂SO₄, 90 mL H₂O)
3. Iodkammer (wenige Iodkristalle im geschlossenen Gefäß)
4. Ninhydrin-Dip (100 mg Ninhydrin, 0.5 mL AcOH, 100 mL *n*-BuOH)

Die NMR-spektroskopische Analyse der Verbindungen wurde an folgenden Spektrometern vorgenommen:

1. BRUKER AV II 300 MHz
2. BRUKER AV III HD 300 MHz
3. BRUKER AV III 500 MHz
4. BRUKER AV III HD 500 MHz
5. BRUKER AV II 600 MHz

Zur Kalibration der Spektren wurden entweder die Signale des jeweiligen NMR-Lösungsmittels oder die eines internen Standards verwendet:

1. DMSO- d_6 : $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.50$ ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 39.52$ ppm.
2. CDCl_3 : $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.26$ ppm; $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 77.16$ ppm.
3. TSP- d_4 : $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.00$ ppm (für wässriges Milieu)

Aufgetretene Verunreinigungen der synthetisierten Verbindungen wurden durch NMR-Spektroskopie identifiziert.^[340,341]

Massenspektrometrische und elementanalytische Messungen wurden durch Service-Mitarbeiter der Massenspektrometrie-Abteilung der Philipps-Universität Marburg an folgenden Geräten durchgeführt:

1. THERMO FISCHER SCIENTIFIC Finnigan LTQ-FT (Elektrospray-Ionisation (ESI))
2. JEOL AccuTOF-GCV (Elektronenstoß-Ionisation (EI))

Massenspektren von Peptiden wurden mit Hilfe der *rp*-HPLC-Anlage AGILENT 1100 und gekoppeltem THERMO FISCHER SCIENTIFIC Finnigan LTQ-FT durchgeführt.

Die Drehwertbestimmung wurde mit Hilfe des A.KRÜSS OPTRONIC P8000-T Polarimeter durchgeführt. Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC (CHIRALPAK IA, CHIRALPAK IB, CHIRALPAK IC, 25 cm x 4.6 mm, UV Detektion) im Arbeitskreis von PROF. DR. PAULTHEO VON ZEESCHWITZ ermittelt.

Zur Synthese der Peptide kam die SPPS zum Einsatz. Hierfür wurde zunächst eine manuelle Harzbeladung in einer Fritte durchgeführt. Für die Synthese C-terminaler Peptidcarbonsäuren wurde 2-Chlortrityl-funktionalisiertes Polystyrolharz der Beladungskapazität von 1.55 mmol/g mit der jeweiligen Aminosäure beladen. Das Harz wurde 30 min in DMF aufgequellt. Die Beladung geschah im Anschluss durch die Zugabe von 1.1 eq Harz der N-terminal- und Seitenketten-geschützten Aminosäure sowie 1.6 mL/g Harz der Base DIPEA in einem Volumen von DMF (8 mL/g Harz) mit erneuter Stickstoffdurchmischung für eine Stunde. Im letzten Schritt wurde das Harz zunächst mit DMF gewaschen und im Anschluss zwei mal für 30 Minuten mit einer *capping*-Lösung aus DCM/MeOH/ DIPEA im Verhältnis 80:15:5 behandelt. Nach der Trocknung unter Feinvakuum wurde die Harzbeladung durch UV/Vis-Spektroskopie an einem THERMO FISHER MULTISCAN GO Gerät bestimmt. Hierzu wurden jeweils etwa ein Milligramm des beladenen Harzes für 30 min mit 1 mL

20% Piperidin in DMF versetzt und mit MeOH auf ein Volumen von 6 mL aufgefüllt. Über die Lichtabsorption bei 289 nm ($\epsilon = 5800 \text{ mL} \cdot \text{mmol}/\text{cm}$) und 300 nm ($\epsilon = 7800 \text{ mL} \cdot \text{mmol}/\text{cm}$) der abgespaltenen Fmoc-Gruppe, in dem Fall des entstandenen Dibenzofulven-Piperidin-Komplexes, lässt sich durch das LAMBERT-BEER'sche-Gesetz die Harzbeladung bestimmen. Die verwendete Formel 7.1 lautet:

$$B\left[\frac{\text{mmol}}{\text{g}}\right] = \frac{E \cdot V}{\epsilon \cdot d \cdot m} \quad (7.1)$$

In der Gleichung steht B für die Harzbeladung in mmol/g, E für die Extinktion, V für das Volumen in mL, ϵ für den molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten in $\text{mL} \cdot \text{mmol}/\text{cm}$, d für die Dicke der Küvette in cm und m für die eingewogene Harzmasse in g. Für die Synthese C-terminaler Peptidcarboxamide wurden Rink-Amidharze verwendet. Zur Harzbeladung wurde das Rink-Amidharz zunächst für 1 h in DMF aufgequollen und im Anschluss zwei Mal mit 20% Piperidin in DMF für 10 min versetzt. Das Harz wurde dann jeweils zwei Mal mit DMF, DCM und erneut mit DMF gewaschen und dann mit einem Aminosäurecocktail versetzt. Dieser bestand aus 3 eq Fmoc-Aminosäure, 3 eq Oxyma und 3 eq Diisopropylcarbodiimid (DIC) in dem minimalen Volumen an DMF. Der Aminosäurecocktail wurde nach 16 h wieder abgezogen und das Harz wie beschrieben gewaschen. Dann wurde das Harz mit der *capping*-Lösung, bestehend aus Pyridin und Essigsäureanhydrid im Volumenverhältnis 2:3, für 5 min versetzt. Das Harz wurde erneut gewaschen. Abschließend wurde das Harz zwei Mal mit DCM gewaschen und getrocknet. Nach vollständiger Trocknung konnte die Harzbeladung nach beschriebener Vorgehensweise erfolgen.

Die Peptide wurden ausgehend von eigens beladenen Harzen mit dem Peptidsynthesizer LIBERTY BLUE der Firma CEM durchgeführt. Die Fmoc-Abspaltung erfolgte durch 20% Piperidinlösung in DMF. Die Kupplung wurde wie vom Hersteller vorgesehen mit DIC/Oxyma durchgeführt. Je nach verwendetem Harz wurden die Standardprotokolle des Peptidsynthesizers für Tritylharze oder Rink-Amidharze verwendet. Natürliche Bausteine wurden wie vorgesehen in 5 eq Überschuss eingesetzt, synthetische Bausteine wurden in 2 eq Überschuss in der Kupplung eingesetzt.

Die Harze wurden nach erfolgter Synthese mit Hilfe von DMF aus der Fritte des Peptidsynthesizers in eine Fritte zur manuellen SPPS überführt und zwei Mal mit DCM gewaschen und getrocknet. Danach wurde das Harz für 3 h mit dem Abspaltcocktail bestehend aus TFA/Phenol/Triisopropylsilan (TIPS)/H₂O im Verhältnis 88:5:5:2 versetzt. Die Lösung wurde abgesaugt und anschließend in kalten Diethylether (DEE) getropft, sodass die Peptide ausfielen. Das Rohpeptid wurde dann zentrifugiert und zwei weitere Male mit DEE gewaschen und zentrifugiert. Der Überstand wurde ver-

worfen, das Rohpeptid am Vakuum getrocknet und letztlich in Wasser gelöst, in flüssigem Stickstoff gefroren und lyophilisiert (CHRIST ALPHA 2-4 LD PLUS).

Die Analyse und semipräparative Reinigung der Peptide und einiger Bausteine wurde an der HPLC-Anlage THERMO FISHER SCIENTIFIC DIONEX ULTIMATE 3000 bei 28 °C durchgeführt. Das System besteht aus einer LPG-3400SD Pumpe, einem WPS-3000SL Probennehmer, einem TCC-3000SD Säulenofen und einem DAD-3000 Detektor. Als analytische Chromatographiesäulen kamen eine ACE ULTRACORE 2.5 SUPERC18 (150 x 2.1 mm, 2.5 μ m, 95 Å) und eine ACE ULTRACORE 2.5 SUPERPHENYLHEXYL (150 x 2.1 mm, 2.5 μ m) jeweils bei einer Flussrate von 0.45 mL/min zum Einsatz.

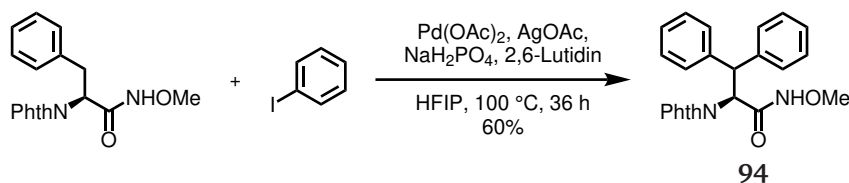
Das semipräparative System bestand aus einer HPG-3200BX Pumpe, einem ERC Series-300 Lösungsmittelentgaser, einem MWD-3000 Detektor und einem AFC-3000 Fraktionskollektor. Als semipräparative Chromatographiesäulen wurden eine MACHEREY-NAGEL VP NUCLEODUR C18 GRAVITY (150 x 21 mm, 5 μ m, 110 Å) bei einer Flussrate von 15 mL/min und eine ACE SUPERC18 (150 x 10 mm, 5 μ m, 90 Å) bei einer Flussrate von 7.5 mL/min verwendet. Als Eluentensystem wurden verwendet: Eluent A: Wasser + 0.1% TFA und Eluent B: MeCN + 0.085% TFA.

Die präsentierten Synthesen sind in Teilen während der Bachelorarbeiten von GREGORY KAVALEROV und ARZU POYRAZOĞLU entstanden. Zusätzlich sind Ergebnisse der Vertiefungsstudenten LUCA LEO SCHMERMUND, PHILIPP STEINLANDT und LEONARD KERSTING unter der Leitung von LENNART NICKE aufgeführt.

7.2 Bausteinsynthesen

7.2.1 Methoxyamid-dirigierte C–H Aktivierung

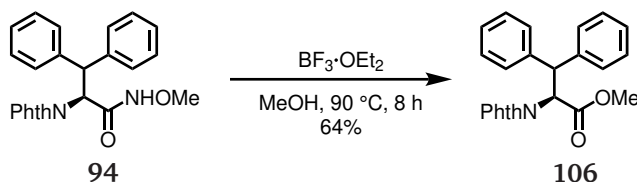
Phth-Dip-NHOMe



Nach einer modifizierten Vorschrift von YU *et al.*^[40] wurden 0.65 g (2.00 mmol) Phth-Phe-NHOMe, 1.22 g (6.00 mmol, 3.0 eq) Iodbenzol, 45.0 mg (0.20 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂, 0.67 g (4.00 mmol, 2.0 eq) AgOAc und 0.83 g (6.00 mmol, 3.0 eq) NaH₂PO₄ · H₂O in 20 mL HFIP suspendiert und mit 46.7 µL (0.40 mmol, 20 mol%) 2,6-Lutidin versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 36 h bei 100 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 5:1) gereinigt und es wurden 0.48 g (1.21 mmol, 60%) der Hybridaminosäure **94** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.06 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H) ppm.

Phth-Dip-OMe

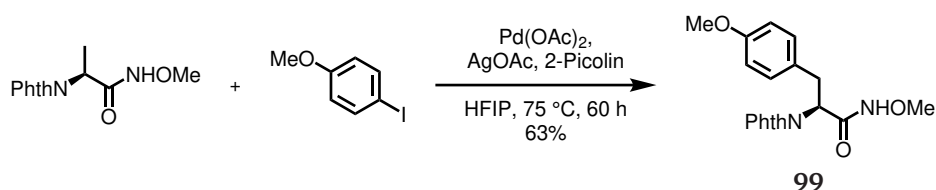


Nach YU *et al.*^[40] wurden 0.44 g (1.10 mmol) Phth-Dip-NHOMe (**94**) in 10 mL MeOH suspendiert und mit 0.70 mL (5.50 mmol, 5.0 eq) BF₃ · OEt₂ versetzt. Die Mischung wurde im *sealed tube* bei 90 °C für 8 h erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, sodass 0.27 g (0.70 mmol, 64%) des Methylesters

106 als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.76-7.69 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H) ppm.

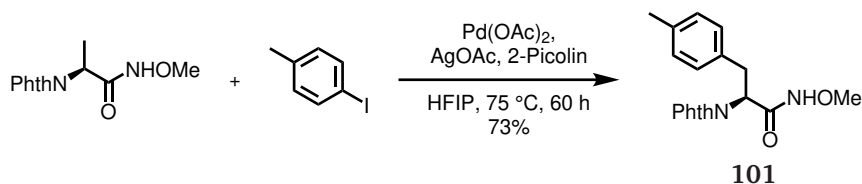
Phth-Tyr(Me)-NHOMe



Nach YU *et al.*^[40] wurden 0.50 g (2.01 mmol) Phth-Ala-NHOMe, 0.71 g (3.02 mmol, 1.5 eq) 4-Iodanisol, 45.0 mg (0.20 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ und 0.67 g (4.03 mmol, 2.0 eq) AgOAc in 20 mL HFIP suspendiert und mit 40.0 μ L (0.40 mmol, 20 mol%) 2-Picoline versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 60 h bei 75 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 4:1) gereinigt und es wurden 0.45 g (1.27 mmol, 63%) des Tyrosinderivats **99** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.26 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.13-4.93 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H) ppm.

Phth-Tol-NHOMe

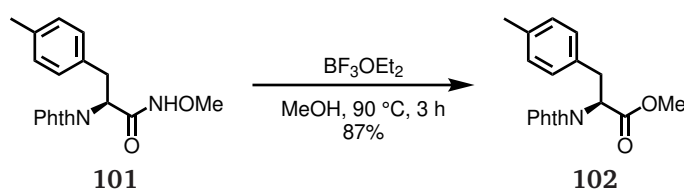


Nach YU *et al.*^[40] wurden 1.00 g (4.02 mmol) Phth-Ala-NHOMe, 1.32 g (6.04 mmol, 1.5 eq) 4-Iodtoluol, 90.4 mg (0.40 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ und 1.34 g (8.05 mmol, 2.0 eq) AgOAc in 40 mL HFIP suspendiert und mit 80.0 μ L (0.81 mmol, 20 mol%) 2-Picoline versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 60 h bei 75 °C im Druckrohr

erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 4:1) gereinigt und es wurden 1.00 g (2.96 mmol, 73%) der Arylaminosäure **101** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.06 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.74-7.67 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.16-5.02 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H) ppm.

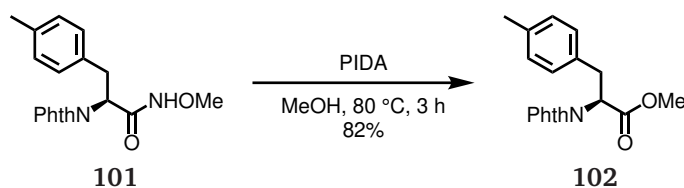
Phth-Tol-OMe (BF₃ · OEt₂-Methode)



Nach YU *et al.* [40] wurden 0.40 g (1.18 mmol) Phth-Tol-NHOMe (**101**) in 12 mL MeOH suspendiert und mit 0.75 mL (5.50 mmol, 5.0 eq) BF₃ · OEt₂ versetzt. Die Mischung wurde im *sealed tube* bei 90 °C für 3 h erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 10:1) gereinigt, sodass 0.33 g (1.02 mmol, 87%) des Methylesters **102** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

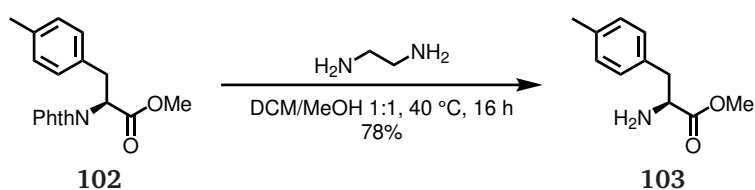
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 7.81-7.76 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 11.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 14.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.2 Hz, 11.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 169.6, 167.6, 136.5, 134.2, 133.7, 131.7, 129.4, 128.8, 123.6, 53.5, 53.0, 34.3, 21.1 ppm; **HRMS** (EI, 70 eV): C₁₉H₁₇NO₄ [M]⁺, m/z ber.: 323.1158; gef.: 323.1172.

Phth-Tol-OMe (PIDA-Methode)



Nach YU *et al.*^[40] wurden 0.40 g (1.18 mmol) Phth-Tol-NHOMe (**101**) und 0.38 g (1.18 mmol, 1.0 eq) PIDA in 11 mL MeOH suspendiert und im *sealed tube* für drei Stunden bei 80 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit ges. NaHCO₃-Lösung und 1 M Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 0.31 g (0.97 mmol, 82%) des Methylesters **102** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit der zuvor beschriebenen BF₃ · OEt₂-Methode überein.

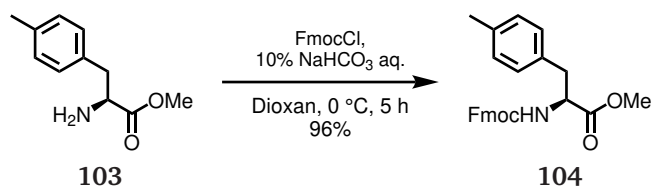
H-Tol-OMe



Nach YU *et al.*^[40] wurden 0.77 g (2.38 mmol) des Methylesters **102** in 22 mL eines 1:1-Gemischs aus DCM und MeOH gelöst, mit 0.80 mL (11.9 mmol, 5.0 eq) Ethylendiamin versetzt und im *sealed tube* bei 40 °C über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1) gereinigt. Auf diese Weise wurden 0.36 g (1.87 mmol, 78%) des Amins **103** als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 7.09-7.01 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.4 Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.4 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

Fmoc-Tol-OMe

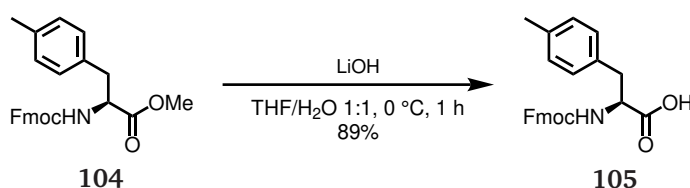


0.33 g (1.68 mmol) des Amins **103** wurde in 16 mL Dioxan gelöst. Es wurde 2.0 mL 10% NaHCO₃-Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 0.52 g (2.01 mmol, 1.2 eq) FmocCl in einer Portion hinzugefügt und das Gemisch wurde fünf Stunden bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 8:1) gereinigt und es wurden 0.67 g (1.62 mmol, 96%) des Carbamats **104** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 10.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.1 Hz, 6.9 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm.

Fmoc-Tol-OH



0.51 g (1.23 mmol) des Methylesters **104** wurden in 6.0 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von 103 mg (2.47 mmol, 2.0 eq) LiOH · H₂O in 6.0 mL Wasser wurde auf 0 °C abgekühlt und kalt hinzuge tropft. Die Mischung wurde eine Stunde gerührt und nach vollständigem Umsatz mit 2 M HCl auf pH = 2 gebracht. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 10:1) gereinigt, sodass 0.44 g (1.09 mmol, 89%) der Fmoc-Aminosäure **105** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 12.75 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.24-4.04 (m, 4H), 3.03 (dd, J = 13.8 Hz, 4.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm.

Phth-DOPA(Bn,Me)-NHOMe

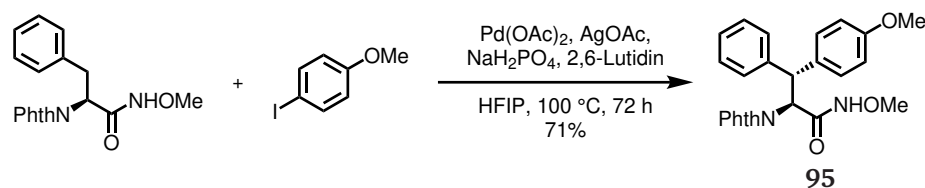


Nach einer veränderten Vorschrift von YU *et al.* [40] wurden 0.50 g (2.01 mmol) Phth-Ala-NHOMe, 0.71 g (3.02 mmol, 1.5 eq) des Iodaromaten **174** (GUO *et al.* [218]), 45.0 mg (0.20 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ und 0.67 g (4.03 mmol, 2.0 eq) AgOAc in 20 mL HFIP suspendiert und dann mit 39.9 µL (0.40 mmol, 20 mol%) 2-Picolin versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 60 h bei 75 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 8:1 auf 4:1) gereinigt und es wurden 0.44 g (0.96 mmol, 48%) des DOPA-Derivats **96** als weißer Feststoff und 0.11 g (0.24 mmol, 12%) des Dihydrochinolinons **97** als leicht gelber Feststoff isoliert.

DOPA-Derivat **96**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.13 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 5H), 6.71-6.56 (m, 3H), 5.17-5.04 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.52-3.32 (m, 2H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₄N₂O₆Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 483.1527; gef.: 483.1526.

Dihydrochinolinon **97**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.92-7.84 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 14.7 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 14.9 Hz, 6.5 Hz, 1H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₂N₂O₆Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 481.1370; gef.: 481.1370.

Phth-Yrf(Me)-NHOMe

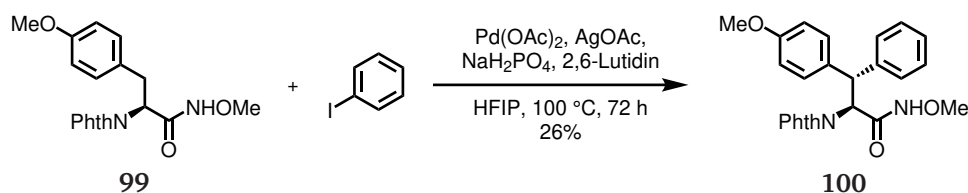


Nach YU *et al.* [40] wurden 0.65 g (2.00 mmol) Phth-Phe-NHOMe, 1.41 g (6.00 mmol, 3.0 eq) 4-Iodanisol, 45.0 mg (0.20 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂, 0.67 g (4.00 mmol, 2.0 eq) AgOAc und 0.83 g (6.00 mmol, 3.0 eq) NaH₂PO₄ · H₂O in 20 mL HFIP suspendiert und dann mit 46.7 µL (0.40 mmol, 20 mol%) 2,6-Lutidin versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 72 h bei 100 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 4:1) gereinigt und es wurden 0.62 g (1.44 mmol, 72%) der Hybridaminosäure **95** als weißer Feststoff erhalten. Die Umkristallisation aus MeOH lieferte Einkristalle

zur Kristallstrukturbestimmung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 9.09 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ = 168.0, 165.3, 159.1, 140.3, 134.4, 131.9, 131.2, 129.3, 128.9, 127.6, 127.2, 123.7, 114.6, 64.4, 57.3, 55.4, 49.6 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 453.1421; gef.: 453.1421.

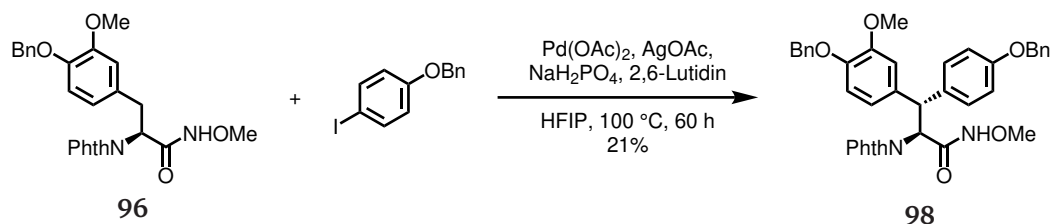
Phth-Ysf(Me)-NHOMe



Nach einer veränderten Vorschrift von YU *et al.*^[40] wurden 0.40 g (1.12 mmol) Phth-Tyr(Me)-NHOMe (**99**), 0.69 g (3.37 mmol, 3.0 eq) Phenyliodid, 25.2 mg (0.11 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.37 g (2.25 mmol, 2.0 eq) AgOAc und 0.46 g (3.37 mmol, 3.0 eq) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 11 mL HFIP suspendiert und mit 26.5 μL (0.22 mmol, 20 mol%) 2,6-Lutidin versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 72 h bei 100 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 7:1) gereinigt und es wurden 0.13 g (0.30 mmol, 26%) der Hybridaminosäure **100** als weißer Feststoff erhalten. Die Umkristallisation aus MeOH lieferte Einkristalle zur Kristallstrukturbestimmung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 9.05 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ = 168.1, 165.2, 158.6, 140.2, 134.5, 132.1, 131.3, 129.2, 128.7, 128.2, 127.7, 123.7, 114.3, 64.3, 57.3, 55.2, 49.6 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 453.1421; gef.: 453.1421.

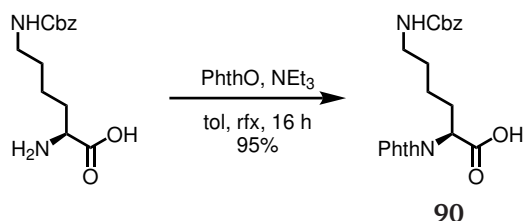
Cheryllin-Gerüst



Nach einer modifizierten Vorschrift von YU *et al.* [40] wurden 75.0 mg (0.16 mmol) des DOPA-Derivats **96**, 151 mg (0.49 mmol, 3.0 eq) 4-Iodbenzylphenylether, 3.7 mg (16.0 μ mol, 10 mol%) Pd(OAc)₂, 54.4 mg (0.33 mmol, 2.0 eq) AgOAc und 67.4 mg (0.49 mmol, 3.0 eq) NaH₂PO₄ · H₂O in 2.0 mL HFIP suspendiert und mit 3.8 μ L (33.0 μ mol, 20 mol%) 2,6-Lutidin versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss über 72 h bei 100 °C im Druckrohr erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EtOAc 5:1) gereinigt und es wurden 22.0 mg (34.2 μ mol, 21%) der Hybridaminosäure **98** als bräunlicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.10 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.48-7.18 (m, 12H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₉H₃₄N₂O₇Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 665.2258; gef.: 665.2259.

Phth-Lys(Cbz)-OH

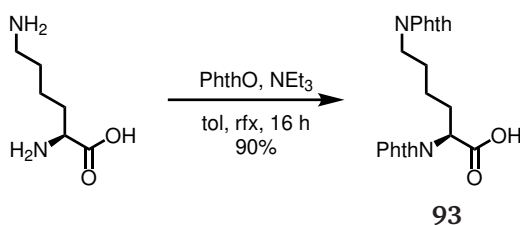


Es wurden 1.00 g (3.57 mmol) H-Lys(Cbz)-OH und 0.53 g (3.57 mmol, 1.0 eq) Phthalsäureanhydrid in 10 mL Toluol suspendiert und 49 μ L (0.36 mmol, 10 mol%) Triethylamin hinzugefügt. Die Suspension wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit 0.5 M Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl auf pH = 3 angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt.

Auf diese Weise wurden 1.39 g (3.39 mmol, 95%) Phth-Lys(Cbz)-OH (**90**) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 13.15 (s, 1H), 7.94-7.7.86 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 9.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.94 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 1.23 (qi, *J* = 7.7 Hz, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 170.5, 167.4, 156.0, 137.2, 134.8, 131.1, 128.3, 127.68, 127.65, 123.4, 65.0, 51.7, 28.8, 27.8, 23.1 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₂₂H₂₂N₂O₆Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 433.1370; gef.: 433.1365.

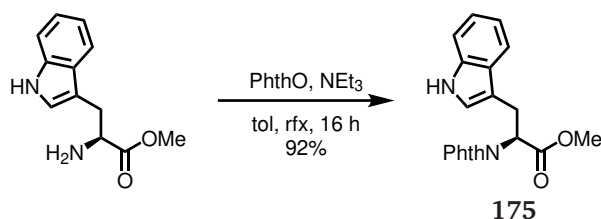
Phth-Lys(Phth)-OH



Es wurden 1.12 g (6.82 mmol) Lysin und 2.02 g (13.6 mmol, 2.0 eq) Phthalsäureanhydrid in 25 mL Toluol suspendiert und 95 μ L (0.68 mmol, 10 mol%) Triethylamin hinzugefügt. Die Suspension wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit 0.5 M Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl auf pH = 3 angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Auf diese Weise wurden 2.50 g (6.15 mmol, 90%) Phth-Lys(Phth)-OH (**93**) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.87-7.81 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 4.88 (dd, *J* = 9.7 Hz, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 2H) ppm. Säureproton nicht sichtbar durch schnellen chemischen Austausch.

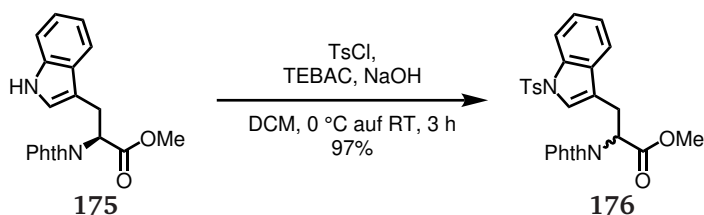
Phth-Trp-OMe



Es wurden 1.00 g (3.93 mmol) Tryptophan und 0.58 g (3.93 mmol, 1.0 eq) Phthalsäureanhydrid in 20 mL Toluol suspendiert und 54 μ L (0.40 mmol, 10 mol%) Triethylamin hinzugefügt. Die Suspension wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc 2:1 auf 5:3). Auf diese Weise wurden 1.27 g (3.63 mmol, 92%) Phth-Trp-OMe (**175**) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ = 7.94 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 9.2 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 2H) ppm.

Phth-Trp(Ts)-OMe

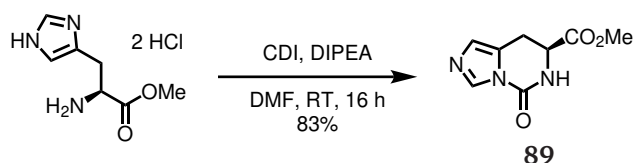


Es wurden 4.00 g (11.5 mmol) Phth-Trp-OMe (**175**), 2.41 g (12.6 mmol, 1.1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, 0.80 g (20.1 mmol, 1.8 eq) gepulvertes NaOH und 0.26 g (1.15 mmol, 0.1 eq) Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBAC) unter Schutzgas in 40 mL DCM suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Nach einer Stunde wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit 0.5 M HCl und *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (CyH/EtOAc 3:1) lieferte 5.57 g (11.1 mmol, 97%) Phth-Trp(Ts)-OMe (**176**) als farblosen Feststoff.¹

¹ Das Produkt wurde nicht auf intakte Stereokonfiguration überprüft.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ = 7.91-7.87 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.23 (dd, J = 10.1 Hz, 5.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm; **HRMS** (ESI $^+$): $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 525.1091; gef.: 525.1095.

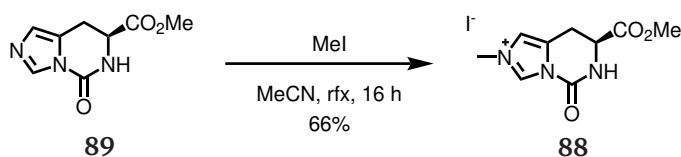
Histidin-harnstoff



0.35 g (2.16 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) und 0.53 g (2.20 mmol, 1.02 eq) Histidin-methyl-ester-dihydrochlorid wurden in 20 mL DMF gelöst und mit 0.74 mL (4.53 mmol, 2.1 eq) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH 13:1). Auf diese Weise wurden 0.35 g (1.79 mmol, 83%) des Histidin-harnstoffs **89** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ = 8.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 8.9 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H) ppm.

Histidiniums-salz

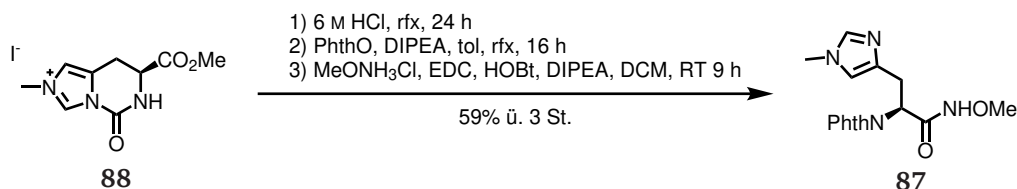


1.00 g (5.12 mmol) des Harnstoffs **89** wurden in 15 mL MeCN gelöst und mit 0.96 mL (15.4 mmol, 2.18 g, 3.0 eq) Methyljodid versetzt und im *sealed tube* bei 70 °C über Nacht erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt, bis die Kristallisation einsetzte. Die Kristallisation wurde über Nacht im Kühlschrank vervollständigt. Die Filtration und Trocknung am Feinvakuum lieferte 1.14 g (3.38 mmol, 66%) des Histidiniums-salzes **88** als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ = 9.75 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (d,

$J = 1.0$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J = 5.8$ Hz, 4.2 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) 3.45-3.31 (m, 2H) ppm.

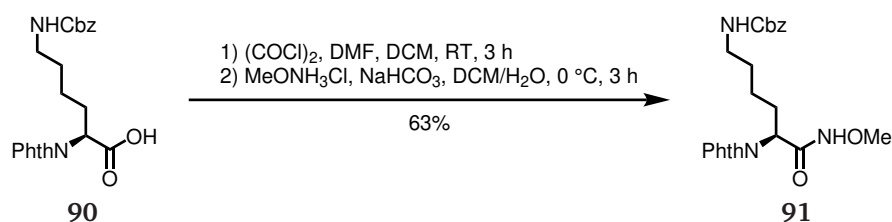
Phth-His(Me)-NHOMe



1.00 g (2.97 mmol) des Histidiniumsalzes **88** wurden in 2.0 mL 6 M HCl suspendiert und bei 100 °C im *sealed tube* gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde mit 0.44 g (2.97 mmol, 1.0 eq) Phthalsäureanhydrid in 20 mL Toluol suspendiert. Es wurde 1.48 mL (8.73 mmol, 3.0 eq) DIPEA hinzugefügt und die Mischung wurde über Nacht refluxiert. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde in 25 mL DCM aufgenommen. Es wurden 0.26 g (3.20 mmol, 1.1 eq) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid, 0.43 g (3.20 mmol, 1.1 eq) HOBt und 1.24 mL (7.27 mmol, 2.5 eq) DIPEA hinzugefügt. Anschließend wurde 0.61 g (3.20 mmol, 1.1 eq) EDC in einer Portion hinzugegeben und die Mischung wurde 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/MeOH/NEt₃ 5:1:0.1) lieferte 0.56 g (1.70 mmol, 59%) des Hydroxamsäureesters **87** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), $\delta = 11.49$ (s, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (d, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₁₆H₁₆N₄O₄Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 351.1064; gef.: 351.1065.

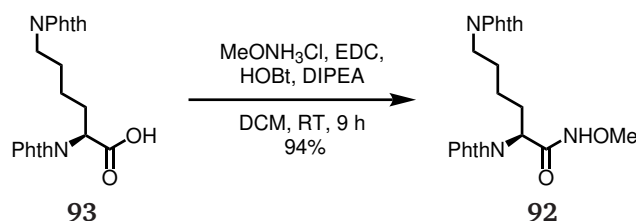
Phth-Lys(Cbz)-NHOMe



Es wurden 1.15 g (2.80 mmol) des Lysinderivats **90** in 4.0 mL DCM gelöst. Zu dieser Lösung wurde ein Tropfen DMF und 0.48 mL (5.60 mmol, 2.0 eq) Oxalylchlorid hinzugefügt und die Mischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das generierte Säurechlorid wurde in 8.0 mL DCM gelöst. Unterdessen wurden 0.28 g (3.36 mmol, 1.2 eq) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid in Wasser gelöst, mit 0.56 g (6.72 mmol, 2.4 eq) NaHCO₃ versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Die Lösung des Säurechlorids wurde dann hinzugegropft und im Anschluss wurde die zweiphasige Mischung weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Mischung mit Wasser und DCM verdünnt und die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (DCM/EtOAc 5:3) lieferte 0.77 g (1.75 mmol, 63%) des Hydroxamsäureesters **91** als weißen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.34 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.79 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.34-2.04 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H) ppm.

Phth-Lys(Phth)-NHOMe

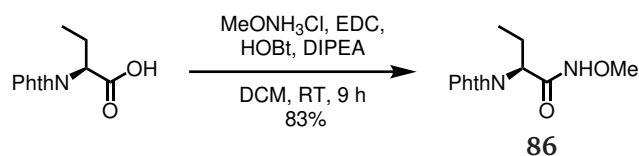


Es wurden 2.38 g (5.86 mmol) des Lysinderivats **93**, 0.54 g (6.44 mmol, 1.1 eq) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid, 1.01 g (6.44 mmol, 1.1 eq) HOBT Monohydrat und 2.5 mL (14.6 mmol, 2.5 eq) DIPEA in 25 mL DCM gelöst. Nachdem alle Reagenzien vollständig gelöst waren, wurde 1.23 g (6.44 mmol, 1.1 eq) EDC in einer Portion hinzugefügt und das Gemisch wurde 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit ges. NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (DCM/EtOAc/AcOH 5:1:0.1) lieferte 2.39 g (5.49 mmol, 94%) des Hydroxamsäureesters **92** als weißen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 9.14 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 2H), 4.89-4.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.37-2.12

(m, 2H), 1.72 (oct, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.35 (qi, $J = 7.7$ Hz, 2H) ppm.

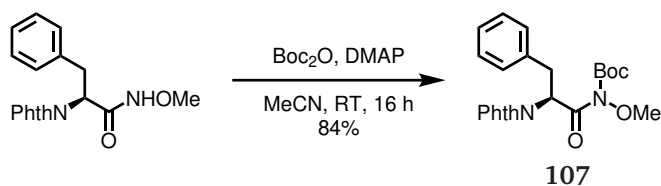
Phth-Abu-NHOMe



Es wurden 2.25 g (9.65 mmol) Phth-Abu-OH, 0.89 g (10.6 mmol, 1.1 eq) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid, 1.67 g (10.6 mmol, 1.1 eq) HOBT Monohydrat und 4.1 mL (24.1 mmol, 2.5 eq) DIPEA in 40 mL DCM gelöst. Nachdem alle Reagenzien gelöst waren, wurde 2.03 g (10.6 mmol, 1.1 eq) EDC in einer Portion hinzugefügt und das Gemisch wurde 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (DCM/EtOAc/ AcOH 5:1:0.1) lieferte 2.11 g (8.04 mmol, 83%) des Hydroxamsäureesters **86** als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), $\delta = 9.24$ (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.79-7.67 (m, 2H), 4.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.19 (sept, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.

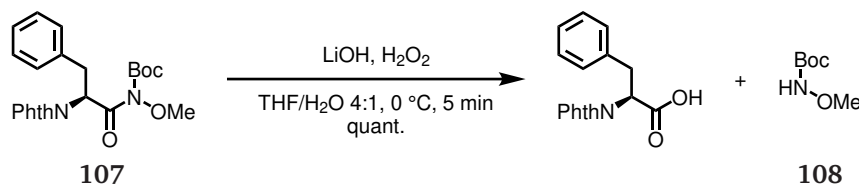
Phth-Phe-N(Boc,OMe)



0.30 g (0.92 mmol) Phth-Phe-NHOMe und 33.9 mg (0.27 mmol, 0.3 eq) DMAP wurden in 10 mL MeCN gelöst und mit 0.40 g (1.85 mmol, 2.0 eq) Boc_2O versetzt. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CyH/EtOAc 5:1) lieferte 0.33 g (0.78 mmol, 84%) des Aktivamids **107** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), $\delta = 7.81$ -7.74 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 3H), 5.83 (dd, $J = 11.0$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 13.8$ Hz, 11.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 13.8$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H) ppm.

Phth-Phe-OH



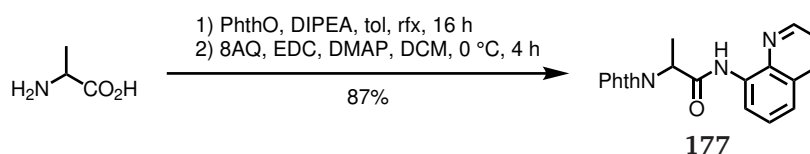
100 mg (0.24 mmol) des Aktivamids **107** wurden in 2 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 11.9 mg (0.28 mmol, 1.2 eq) LiOH · H₂O in 0.5 mL Wasser gelöst und mit 0.12 mL (1.18 mmol, 5.0 eq) 30% H₂O₂-Lösung versetzt. Die wässrige Lösung wurde anschließend zur Lösung des Aktivamids **107** bei 0 °C hinzugegetropft und fünf Minuten gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde 1 M Na₂SO₃-Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde mit 2 M NaOH-Lösung auf pH = 9 gebracht. Das Gemisch wurde mit DCM gewaschen. Diese organische Phase enthielt das Carbat **108**. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl auf pH = 2 gebracht und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt, sodass 70.0 mg (0.24 mmol, quant.) Phth-Phe-OH als farbloser Feststoff erhalten wurden.

Phth-Phe-OH: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.82-7.76 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 5H), 5.23 (dd, *J* = 8.8 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H) ppm. Säureproton nicht sichtbar durch schnellen chemischen Austausch.

Carbat **108**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.15 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm.

7.2.2 8-Aminochinolin-dirigierte C–H Aktivierung

Phth-Ala-8AQ (*rac*)

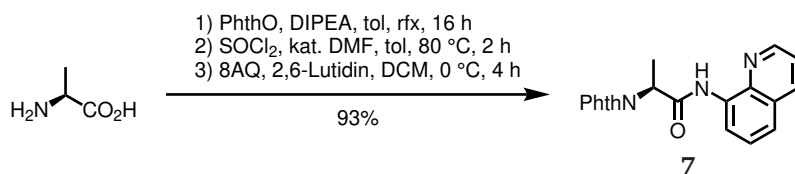


Es wurden 0.34 g (3.82 mmol, 1.3 eq) *rac*-Ala und 0.57 g (3.82 mmol, 1.3 eq) Phthalsäureanhydrid in 15 mL Toluol suspendiert und mit 67.5 µL (0.38 mmol, 13 mol%) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 0.44 g (3.05 mmol) 8AQ und 74.6 mg (0.61 mmol, 20 mol%) DMAP versetzt, in 20 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 1.10 g (5.74 mmol, 1.9 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem

Umsatz wurde 1 M NaHCO₃-Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 7:1) lieferte 0.92 g (2.66 mmol, 87%) des racemischen Amids **177** als farblosen Feststoff.

Chirale HPLC: 26.89 min, 29.32 min (0.50 mL/min, 30% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 10.35 (s, 1H), 8.77-8.65 (m, 2H), 8.21-8.13 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.2 Hz, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

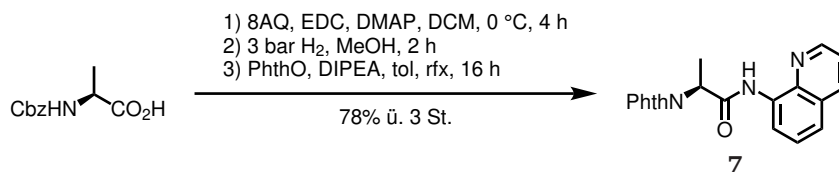
Phth-Ala-8AQ (Säurechlorid-Methode)



Es wurden 0.36 g (4.06 mmol, 1.3 eq) L-Alanin und 0.60 g (4.06 mmol, 1.3 eq) Phthalsäureanhydrid in 15 mL Toluol suspendiert und mit 67.5 μ L (0.38 mmol, 13 mol%) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Dann wurde das Rohprodukt in 5.0 mL Toluol resuspendiert und es wurde ein Tropfen DMF und 1.77 mL (24.4 mmol, 8.0 eq) SOCl₂ hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 80 °C für zwei Stunden gerührt. Dann wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das entstandene Säurechlorid wurde in 10 mL DCM gelöst. 0.44 g (0.38 mmol) 8AQ wurden in 15 mL DCM gelöst, mit 0.47 mL (4.06 mmol, 1.3 eq) 2,6-Lutidin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung des Säurechlorids hinzuge tropft und im Anschluss wurde die Mischung weitere vier Stunden bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. NaHCO₃-Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 7:1) lieferte 0.98 g (2.84 mmol, 93%) Phth-Ala-8AQ (**7**) als farblosen Feststoff.

Chirale HPLC: *t_R* (major) = 26.88 min, *t_R* (minor) = 29.38 min, *ee* = 97% (0.50 mL/min, 30% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). NMR-Daten stimmten mit der zuvor beschriebenen Verbindung **177** überein.

Phth-Ala-8AQ (Cbz-Methode)



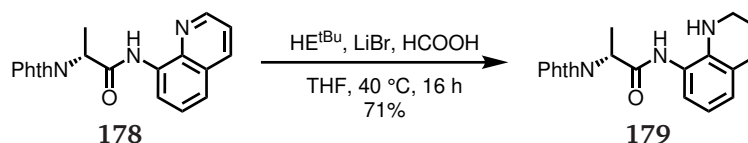
4.84 g (21.7 mmol, 1.3 eq) Cbz-Ala-OH wurde mit 2.50 g (17.3 mmol) 8AQ und 0.42 g (3.47 mmol, 20 mol%) DMAP versetzt, in 150 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 6.23 g (32.5 mmol, 1.9 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde 0.1 M NaOH-Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 5:1) lieferte 5.73 g (16.4 mmol, 95%) Cbz-Ala-8AQ als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 10.47 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.42-7.25 (m, 4H), 5.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.35 (qi, J = 7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm.

Das Cbz-Ala-8AQ wurde vollständig weiter umgesetzt, indem es mit 0.57 g (10 wt%) 3% Palladium auf Kohle in 100 mL MeOH suspendiert wurde und unter 3 bar Wasserstoffdruck für zwei Stunden gerührt wurde. Nachdem der Umsatz vollständig war, wurde das Gemisch über *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde mit 2.42 g (16.4 mmol, 1.0 eq) Phthalsäureanhydrid versetzt und in 80 mL Toluol gelöst. Es wurden 3.15 mL (18.0 mmol, 1.1 eq) DIPEA hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht refluxiert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch eingengt und säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 7:1) gereinigt, sodass 4.43 g (12.8 mmol, 78% über drei Stufen) des Amids 7 als farbloser Feststoff erhalten wurden.

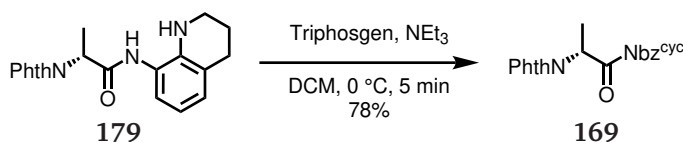
Chirale HPLC: t_R (major) = 26.88 min, t_R (minor) = 29.38 min, ee = 98% (0.50 mL/min, 30% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). NMR-Daten stimmten mit der zuvor beschriebenen Verbindung 177 überein.

Phth-ala-8TH



Es wurden 50.3 mg (0.58 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 0.20 g (0.58 mmol) des Alaninderivats **178** und 0.47 g (1.51 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters und unter Schutzgas-Atmosphäre in 6.0 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 21.8 μL (0.58 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Aceton 5:2). Es wurden 143 mg (0.41 mmol, 71%) des reduzierten Alaninderivats **179** als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = 9.18 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 6.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (brs, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.77 (qi, J = 5.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = 167.9, 167.5, 140.4, 134.4, 132.0, 127.0, 125.1, 123.0, 121.6, 121.1, 114.4, 48.1, 41.0, 26.8, 21.3, 15.2 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 350.1499; gef.: 350.1502.

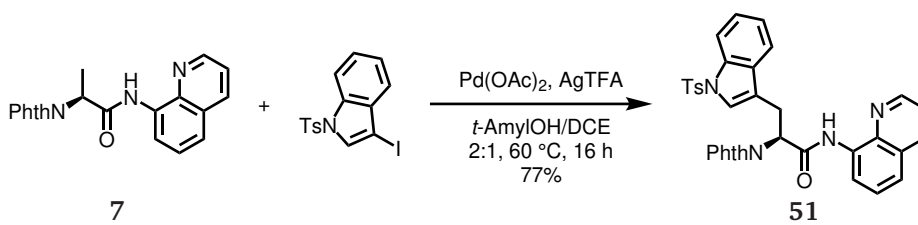
 Phth-ala-Nbz^{cyc}


Es wurden 0.13 g (0.38 mmol) des Alaninderivats **179** in 1.6 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.21 mL (1.51 mmol, 4.0 eq) NEt_3 hinzugefügt. Eine Lösung von 56.1 mg (0.19 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 0.4 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen,

über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 5:1) und es wurden 0.11 g (0.29 mmol, 78%) des Harnstoffs **169** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 7.88-7.83 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (oct, J = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (qi, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 170.0, 167.9, 150.5, 134.1, 132.1, 127.2, 125.0, 123.6, 123.4, 122.6, 119.7, 113.9, 50.6, 39.3, 23.9, 21.6, 15.3 ppm; **HRMS** (ESI $^{+}$): $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, m/z ber.: 376.1292; gef.: 376.1295.

Phth-Trp(Ts)-8AQ

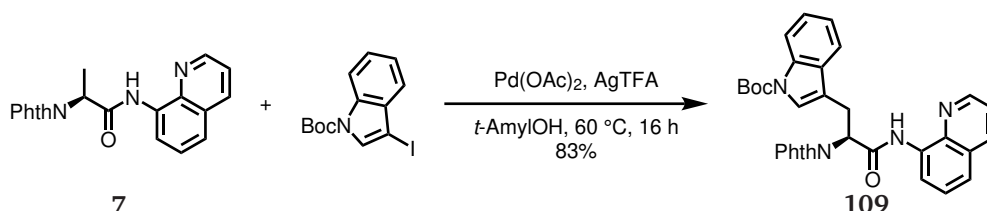


Es wurden 0.50 g (1.49 mmol) des Alaninderivats **7**, 0.86 g (2.17 mmol, 1.5 eq) *N*-Tosyl-3-iodindol, 32.5 mg (0.15 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 0.48 g (2.17 mmol, 1.5 eq) Silbertrifluoracetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 7.0 mL *t*-AmylOH/DCE 2:1 suspendiert und im *sealed tube* für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und mit 0.40 mL (2.90 mmol, 2.0 eq) NEt_3 versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung über *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 0.68 g (1.11 mmol, 77%) des Tryptophans **51** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 10.32 (s, 1H), 8.72 (dt, J = 8.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.4 Hz, 4.1 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.53 (dd, J = 9.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 15.4 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 15.3 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 167.9, 166.2,

148.5, 144.7, 138.4, 136.4, 135.4, 135.0, 134.4, 133.8, 131.8, 130.4, 129.7, 127.9, 127.4, 126.7, 125.1, 124.8, 123.8, 123.5, 122.2, 121.8, 119.5, 118.0, 117.0, 113.8, 54.3, 25.2, 21.6 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₅H₂₆N₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 637.1516; gef.: 637.1511.

Phth-Trp(Boc)-8AQ

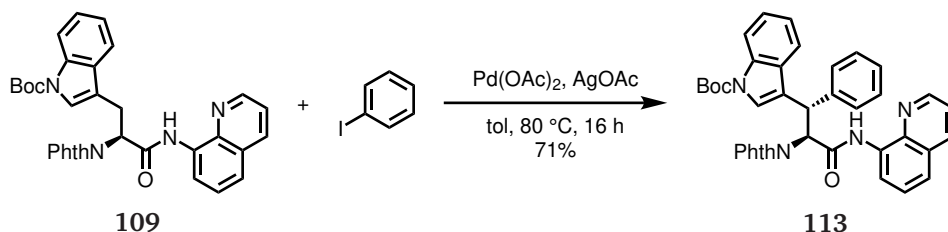


Es wurden 4.00 g (11.6 mmol) des Alaninderivats **7**, 5.96 g (17.4 mmol, 1.5 eq) *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodindol, 260 mg (1.16 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ und 3.84 g (17.4 mmol, 1.5 eq) Silbertrifluoracetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 55 mL *t*-AmylOH² suspendiert und im *sealed tube* für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und mit 3.21 mL (23.2 mmol, 2.0 eq) NEt₃ versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 5.41 g (9.65 mmol, 83%) des Tryptophans **109** als farblosen Feststoff.

Chirale HPLC: t_R (major) = 19.29 min, t_R (minor) = 28.11 min, ee = 99% (0.50 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃), δ = 10.29 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.59 (dd, J = 8.7 Hz, 7.0 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 15.1 Hz, 6.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 15.1 Hz, 8.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 1.58. (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 168.1, 166.5, 149.6, 148.2, 138.3, 136.6, 135.9, 134.3, 133.9, 132.0, 130.1, 128.0, 127.5, 124.8, 124.6, 123.7, 122.9, 122.1, 121.7, 119.1, 117.2, 116.0, 115.4, 83.6, 54.6, 28.3, 25.4 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₃H₂₈N₄O₅H [M+H]⁺, m/z ber.: 561.2132; gef.: 561.2134.

² Der alleinige Einsatz von *t*-AmylOH führt in manchen Fällen zur Klumpenbildung. Dies wird vermieden, wenn DCE als Cosolvens in 2:1- bis 1:1-Anteil verwendet wird.

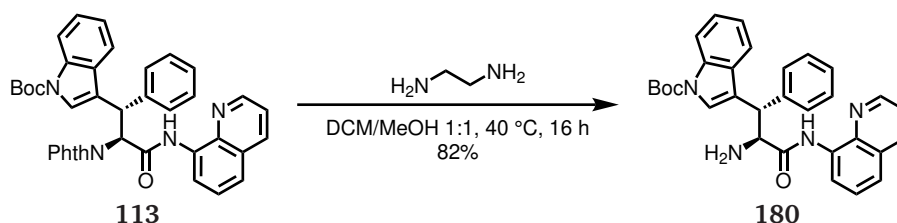
Phth-Wsf(Boc)-8AQ



Es wurden 5.00 g (8.92 mmol) des Tryptophanderivats **109**, 4.0 mL (35.7 mmol, 4.0 eq) Iodbenzol, 0.20 g (0.89 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 2.23 g (13.4 mmol, 1.5 eq) Silberacetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 5.0 mL Toluol suspendiert und über Nacht bei 80°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und durch *Celite* filtriert. Flüchtige Bestandteile wurden entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1), sodass 4.04 g (6.35 mmol, 71%) der Wsf-Aminosäure **113** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 10.16 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 4.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 6.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 168.1, 165.8, 149.6, 148.0, 139.6, 138.2, 136.7, 135.6, 134.2, 133.9, 131.7, 129.7, 129.1, 128.8, 127.9, 127.5, 127.4, 124.6, 123.7, 122.7, 122.13, 122.07, 121.6, 120.6, 119.7, 117.6, 115.0, 83.7, 59.7, 41.6, 28.3 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 637.2445; gef.: 637.2471.

H-Wsf(Boc)-8AQ

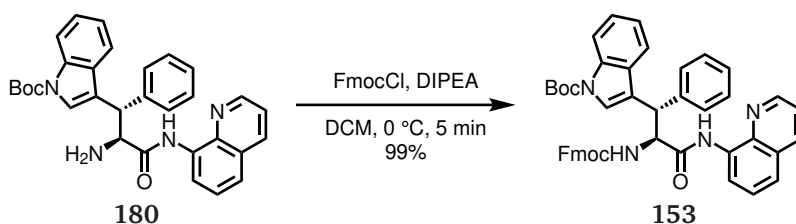


Es wurden 4.00 g (6.28 mmol) der Wsf-Aminosäure **113** in 60 mL eines 1:1-Gemischs von DCM und MeOH gelöst und mit 2.1 mL (31.4 mmol, 5.0 eq) Ethylendiamin versetzt. Das *sealed tube* wurde fest verschlossen und über Nacht bei 40°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden

flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 2.60 g (5.12 mmol, 82%) des freien Amins **180** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 11.67 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.41 (brs, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 172.4, 148.93, 148.87, 141.3, 138.2, 136.5, 134.6, 134.1, 130.2, 128.5, 128.3, 127.8, 126.9, 126.6, 124.3, 123.6, 122.3, 122.0, 121.6, 119.7, 119.0, 115.3, 114.5, 83.3, 60.1, 45.2, 27.4 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₁H₃₀N₄O₃H [M+H]⁺, *m/z* ber.: 507.2391; gef.: 507.2406.

Fmoc-Wsf(Boc)-8AQ

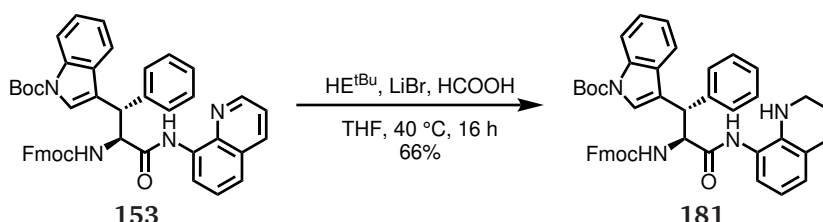


Es wurden 2.50 g (4.94 mmol) des Amins **180** in 40 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 1.72 mL (9.87 mmol, 2.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 1.34 g (5.18 mmol, 1.05 eq) FmocCl in 15 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt und die Mischung wurde weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde ges. NH₄Cl-Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1) und es wurden 3.59 g (4.93 mmol, 99%) des Fmoc-Carbamats **153** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 9.95 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.24-8.13 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.01 (brs, 1H), 5.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 168.9, 156.2, 149.7, 147.3, 144.0, 143.9, 141.39, 141.35, 138.7, 137.6, 136.1, 133.3, 130.0, 128.91,

128.85, 128.1, 127.81, 127.75, 127.5, 127.2, 125.4, 125.3, 124.9, 124.3, 123.0, 122.3, 121.5, 120.1, 120.0, 119.9, 119.3, 118.2, 115.4, 83.7, 67.5, 59.8, 47.2, 46.2, 28.2 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₄₆H₄₀N₄O₅H [M+H]⁺, m/z ber.: 729.3071; gef.: 729.3084.

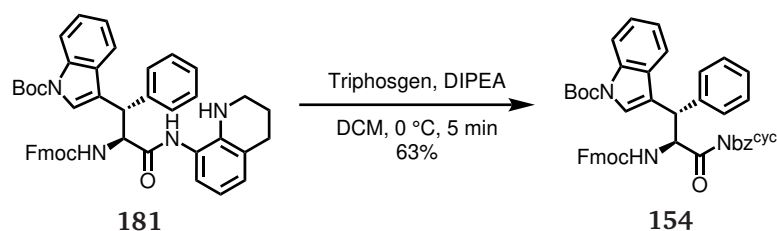
Fmoc-Wsf(Boc)-8TH



Es wurden 0.43 g (4.91 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 3.58 g (4.91 mmol) des Tryptophanderivats **153** und 3.95 g (12.8 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*tBu*-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 50 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 185 µL (4.91 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/DCM/Aceton 10:1:1 auf 10:5:1). Es wurden 2.36 g (3.22 mmol, 66%) des reduzierten Tryptophans **181** als gelber Feststoff erhalten.

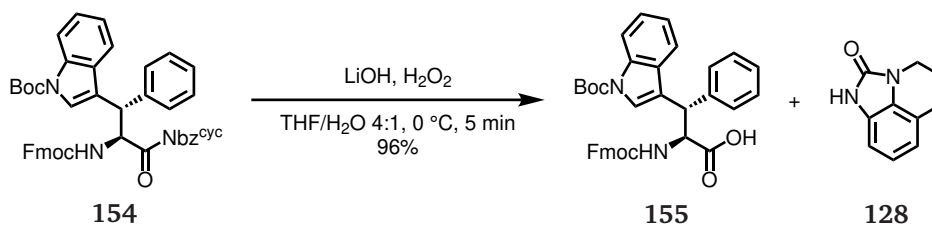
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.10 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.41-7.27 (m, 7H), 7.25-7.09 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.57 (s, 9H) ppm³; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 169.7, 156.4, 149.7, 143.9, 143.6, 141.3, 141.2, 139.4, 137.9, 135.7, 130.1, 129.03, 128.97, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.20, 127.18, 125.3, 125.1, 124.8, 124.1, 123.1, 122.8, 122.3, 120.1, 120.0, 119.5, 119.4, 117.8, 115.4, 84.0, 67.7, 59.6, 47.0, 45.7, 42.1, 28.2, 27.0, 21.5 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₄₆H₄₄N₄O₅H⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 733.3384; gef.: 733.3396.

³ NH Protonen des Tetrahydrochinolins sind nur in DMSO-*d*₆ sichtbar.

Fmoc-Wsf(Boc)-Nbz^{cyc}


Es wurden 2.22 g (3.03 mmol) des Wsf-Derivats **181** in 25 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 2.12 mL (12.1 mmol, 4.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 0.45 g (1.52 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 5.0 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1) und es wurden 1.44 g (1.89 mmol, 63%) des Harnstoffs **154** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.21-8.07 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.07-6.89 (m, 4H), 5.81-5.43 (m, 1H), 4.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.61 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 172.5, 156.0, 150.7, 149.7, 144.0, 141.34, 141.30, 138.6, 135.9, 130.2, 128.8, 128.3, 127.74, 127.68, 127.2, 127.1, 126.9, 125.31, 125.27, 124.9, 124.7, 124.1, 123.4, 122.7, 122.4, 120.0, 119.7, 119.4, 118.6, 115.4, 113.8, 83.9, 67.5, 56.9, 47.2, 46.1, 39.2, 28.3, 23.8, 21.5 ppm; HRMS (ESI⁺): C₄₇H₄₂N₄O₆H⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 759.3177; gef.: 759.3203.

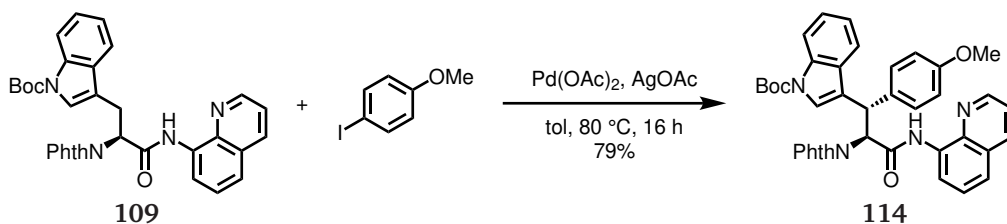
Fmoc-Wsf(Boc)-OH


Es wurden 1.45 g (1.91 mmol) des Aktivamids **154** in 16 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 88.2 mg (2.10 mmol, 1.1 eq) LiOH · H₂O in 4.0 mL Wasser gelöst und mit 1.03 mL (16.8 mmol, 8.8 eq) 50% H₂O₂-Lösung versetzt. Die wässrige Lösung wurde tropfenweise zur Lösung des Aktivamids gegeben und nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wurden unter Eisbadkühlung 22.9 mL (22.9 mmol, 12 eq) 1 M Na₂SO₃-Lösung hinzugefügt und eine weitere halbe Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit 6 M HCl auf pH = 2 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc/AcOH 35:25:1), sodass 1.10 g (1.83 mmol, 96%) der freien Säure **155** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 12.58 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 10.8 Hz, 9.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.5 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 172.1, 156.1, 148.9, 143.8, 143.4, 140.7, 140.6, 139.7, 134.8, 129.9, 128.7, 128.3, 127.7, 127.5, 126.99, 126.95, 126.8, 125.3, 125.0, 124.4, 122.4, 122.0, 120.4, 120.1, 120.0, 119.5, 114.7, 83.4, 66.1, 57.7, 46.4, 44.3, 27.5 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₇H₃₄N₂O₆H [M+H]⁺, *m/z* ber.: 603.2490; gef.: 603.2512.

Freier Harnstoff **128** ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 10.58 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.2 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (qi, *J* = 5.9 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 153.5, 127.5, 126.6, 120.2, 118.9, 118.5, 106.2, 38.1, 23.2, 21.6 ppm; HRMS (ESI⁺): C₁₀H₃₁N₂OH [M+H]⁺, *m/z* ber.: 175.0866; gef.: 175.0866.

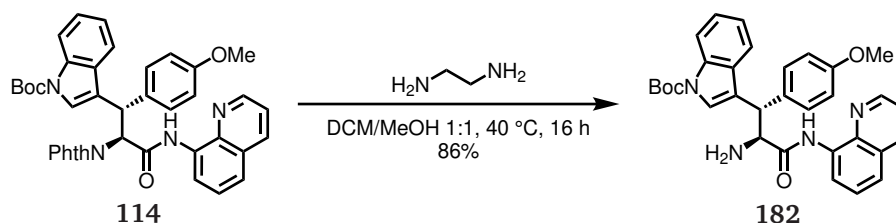
Phth-Wsy(Boc,Me)-8AQ



Es wurden 2.00 g (3.57 mmol) des Tryptophanderivats **109**, 3.34 g (14.3 mmol, 4.0 eq) Iodanisol, 80.1 mg (0.36 mmol, 10 mol%) Pd(OAc)₂ und 0.89 g (5.35 mmol, 1.5 eq) Silberacetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 2.0 mL Toluol suspendiert und über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und durch *Celite* filtriert. Flüchtige Bestandteile wurden entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1), sodass 1.79 g (2.81 mmol, 79%, *dr* > 25:1) der Wsy-Aminosäure **114** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 10.17 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.61 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 168.1, 166.1, 158.9, 149.6, 147.7, 137.8, 137.1, 135.6, 134.2, 133.8, 131.7, 131.5, 129.9, 129.6, 128.0, 127.6, 124.6, 123.7, 122.7, 122.2, 121.8, 121.6, 120.8, 119.7, 118.0, 115.0, 114.5, 83.6, 59.9, 55.1, 40.8, 28.3 ppm; HRMS (ESI⁺): C₄₀H₃₄N₄O₆H⁺ [M+H]⁺, *m/z* ber.: 667.2551; gef.: 667.2557.

H-Wsy(Boc,Me)-8AQ

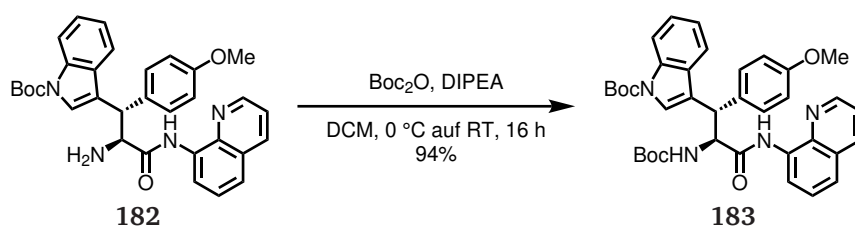


Es wurden 1.71 g (2.57 mmol) der Wsy-Aminosäure **114** in 25 mL eines 1:1-Gemischs von DCM und MeOH gelöst und mit 0.86 mL (12.8 mmol, 5.0 eq) Ethylendiamin versetzt. Das *sealed tube* wurde fest verschlossen und über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 1.18 g (2.20 mmol, 86%) des freien Amins **182** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 11.65 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.10-7.05 (m,

¹H), 6.85-6.81 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (brs, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 172.5, 157.9, 148.92, 148.88, 138.2, 136.4, 134.6, 134.1, 133.1, 130.2, 129.5, 127.8, 126.9, 124.2, 123.4, 122.3, 122.0, 121.6, 119.8, 119.3, 115.3, 114.5, 113.7, 83.3, 60.3, 54.9, 44.4, 27.4 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₂H₃₂N₄O₄H [M+H]⁺, *m/z* ber.: 537.2496; gef.: 537.2505.

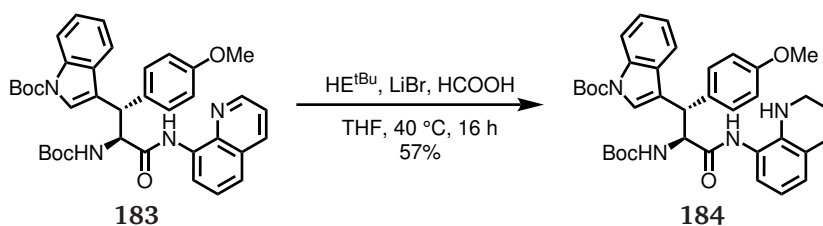
Boc-Wsy(Boc,Me)-8AQ



Es wurden 1.15 g (2.14 mmol) des Amins **182** in 20 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.73 mL (4.29 mmol, 2.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Tropfenweise wurden 0.92 mL (4.29 mmol, 2.0 eq) Boc₂O hinzugefügt und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1), sodass 1.28 g (2.01 mmol, 94%) des Carbamats **183** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 9.84 (s, 1H), 8.72-8.59 (m, 2H), 8.22-8.10 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.41 (brs, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.44 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 169.6, 158.8, 155.6, 149.8, 147.5, 137.6, 137.1, 136.0, 133.6, 131.2, 130.2, 129.8, 129.2, 128.4, 128.0, 127.6, 124.7, 123.7, 122.8, 122.1, 121.5, 119.9, 117.7, 115.3, 114.2, 83.6, 80.1, 59.5, 55.2, 45.4, 28.5, 28.3 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₇H₄₀N₄O₆H⁺ [M+H]⁺, *m/z* ber.: 637.3021; gef.: 637.3029.

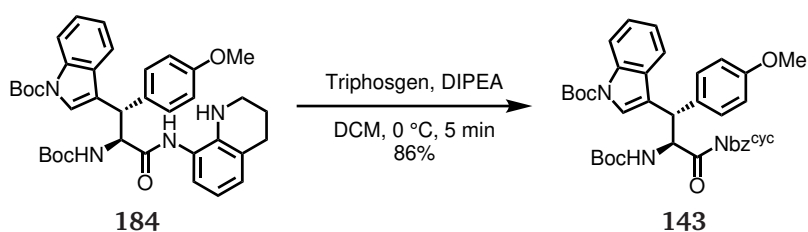
Boc-Wsy(Boc,Me)-8TH



Es wurden 136 mg (1.57 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 1.00 g (1.57 mmol) des Tryptophanderivats **183** und 1.26 g (4.08 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 16 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 59 µL (1.57 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc 5:1). Es wurden 0.58 g (0.89 mmol, 57%) des reduzierten Tryptophans **184** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 4H), 6.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.82 (qi, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.41 (s, 9H) ppm⁴; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 170.0, 158.9, 155.9, 149.8, 135.8, 131.7, 130.1, 130.0, 127.9, 124.7, 124.2, 123.0, 122.8, 119.7, 119.6, 115.4, 114.3, 83.9, 80.6, 59.5, 55.4, 44.5, 42.0, 28.43, 28.35, 27.1, 21.6 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₇H₄₄N₄O₆H⁺ [M+H]⁺, *m/z* ber.: 641.3334; gef.: 641.3342.

Boc-Wsy(Boc,Me)-Nbz^{cyc}



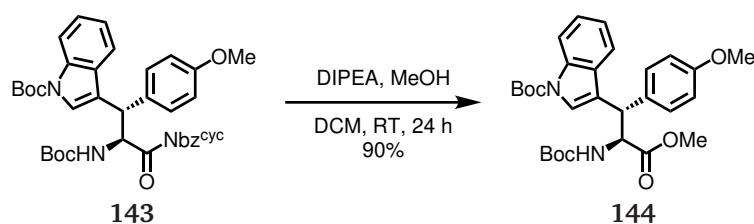
Es wurden 0.49 g (0.77 mmol) des Wsy-Derivats **184** in 6.0 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.54 mL (3.09 mmol, 4.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 0.12 g (0.39 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 1.0 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gerei-

⁴ NH Protonen des Tetrahydrochinolins sind nur in DMSO-*d*₆ sichtbar.

nigt (Toluol/EtOAc 5:1) und es wurden 0.44 g (0.67 mmol, 86%) des Harnstoffs **143** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.18-8.09 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.63 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.48-5.03 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.38 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 173.4, 158.6, 155.3, 150.7, 149.8, 135.9, 130.6, 130.3, 129.9, 126.8, 125.1, 124.5, 123.7, 123.2, 122.5, 122.2, 119.6, 119.3, 119.1, 115.3, 113.6, 113.4, 83.8, 80.0, 56.2, 55.1, 46.1, 39.1, 28.4, 28.4, 23.9, 21.5 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₈H₄₂N₄O₇Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 689.2946; gef.: 689.2971.

Boc-Wsy(Boc,Me)-OMe

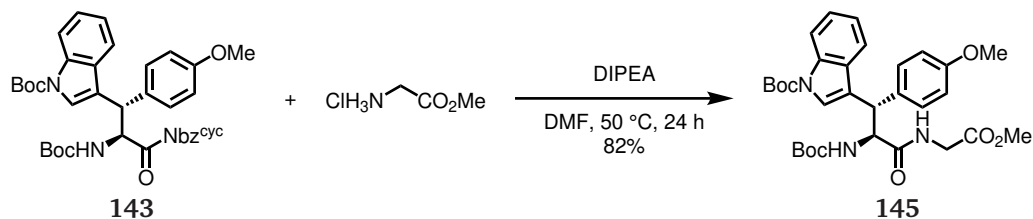


Es wurden 33.3 mg (0.05 mmol) des Aktivamids **143** in einer 1:1-Mischung 0.5 mL DCM und MeOH gelöst und 44.0 μ L (0.25 mmol, 5.0 eq) DIPEA wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe flüchtige Bestandteile entfernt wurden. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1) und es wurden 23.5 mg (45 μ mol, 90%) des Methylesters **144** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 172.5, 158.9, 155.3, 149.8, 135.7, 131.1, 130.2, 129.6, 124.6, 123.2, 122.7, 119.6, 119.4, 115.3, 114.0, 83.9, 80.2, 57.6, 55.3, 52.2, 45.4, 28.4 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₂₉H₃₆N₂O₇Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 547.2415; gef.: 547.2423.⁵

⁵ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

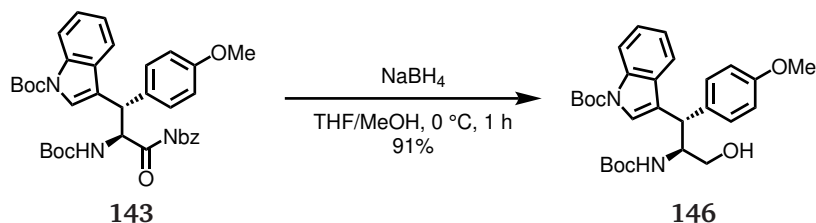
Boc-Wsy(Boc,Me)-Gly-OMe



Es wurden 33.3 mg (0.05 mmol) des Aktivamids **143** und 12.5 mg (0.10 mmol, 2.0 eq) Glycinmethylesterhydrochlorid in 0.5 mL DMF gelöst und mit 17.0 μL (0.10 mmol, 2.0 eq) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde 24 h bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit EtOAc verdünnt, mit 1 M HCl und zweifach mit 5% LiCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 5:1). Es wurden 23.9 mg (41 μmol , 82%) des Dipeptids **145** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 8.20-8.02 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 18.3 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.39 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 171.1, 169.5, 158.8, 155.6, 149.8, 135.7, 131.6, 130.1, 129.5, 124.6, 123.1, 122.7, 119.63, 119.58, 115.3, 114.1, 83.7, 80.4, 58.3, 55.3, 52.4, 44.6, 41.4, 28.4, 28.3 ppm; **HRMS** (ESI $^+$): $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 604.2629; gef.: 604.2615.⁶

Wsy-Alkohol



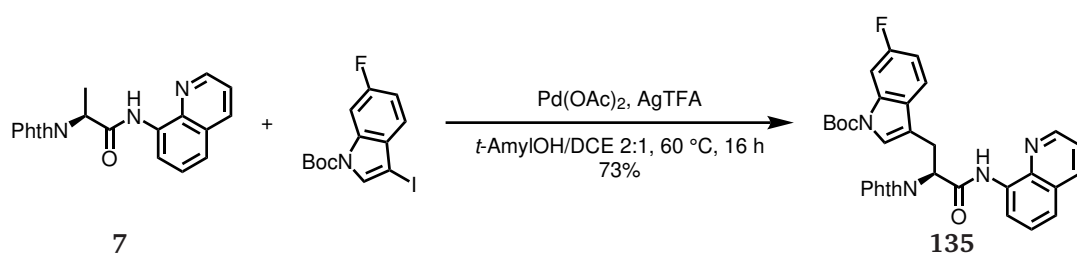
Es wurden 3.8 mg (0.10 mmol, 2.0 eq) NaBH_4 in 0.5 mL THF/MeOH 1:1 gelöst und auf 0 $^\circ\text{C}$ abgekühlt. Portionsweise wurden 33.3 mg (0.05 mmol) des Aktivamids **143** hinzugefügt und die Mischung wurde eine weitere Stunde bei 0 $^\circ\text{C}$ geführt. Nachdem vollständiger Umsatz erreicht war,

⁶ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

wurde ges. NH_4Cl -Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 3:1) und es wurden 22.6 mg (46 μmol , 91%) des Alkohols **146** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.33 (s, 9H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = 157.7, 155.6, 149.1, 134.8, 133.6, 130.3, 129.2, 124.1, 122.32, 122.29, 121.4, 119.5, 114.6, 113.8, 83.3, 77.5, 61.9, 54.93, 54.86, 42.9, 28.2, 27.7 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 519.2477; gef.: 519.2487.⁷

Phth-6F-Trp(Boc)-8AQ



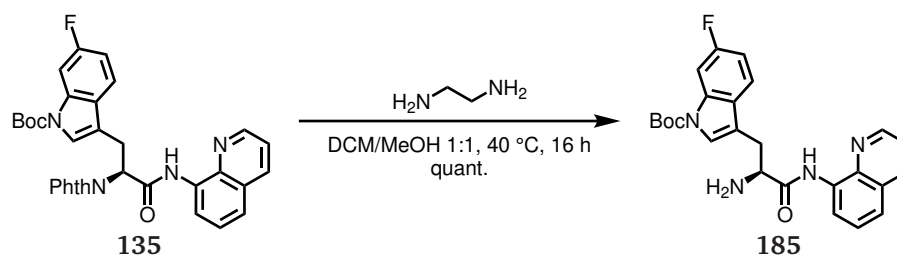
Es wurden 1.55 g (4.50 mmol) des Alaninderivats **7**, 2.44 g (6.75 mmol, 1.5 eq) *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodo-6-fluorindol, 101 mg (1.16 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 3.84 g (6.75 mmol, 1.5 eq) Silbertrifluoracetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 15 mL *t*-AmylOH und 7.5 mL DCE suspendiert und im *sealed tube* für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und mit 1.25 mL (9.00 mmol, 2.0 eq) NEt_3 versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 20:1 auf 10:1) lieferte 1.90 g (3.28 mmol, 73%) des Tryptophans **135** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ = 10.27 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 6.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.6 Hz, 5.3 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.2 Hz, 4.2 Hz, 1H), 6.98 (dt,

⁷ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

$J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 8.8$ Hz, 7.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 15.2$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 15.3$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 579.2038 ; gef.: 579.2028 .

H-6F-Trp(Boc)-8AQ



Es wurden 1.74 g (3.00 mmol) des Fluortryptophans **135** in 30 mL eines 1:1-Gemischs von DCM und MeOH gelöst und mit 1.0 mL (15.0 mmol, 5.0 eq) Ethylendiamin versetzt. Das *sealed tube* wurde fest verschlossen und über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 1.35 g (3.00 mmol, quant.) des freien Amins **185** als farbloser Feststoff erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $\delta = 11.62$ (s, 1H), 8.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 6H), 7.09 (dt, $J = 9.1$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 14.5$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.37 (brs, 2H), 1.57 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 449.1983 ; gef.: 449.1977 .

Fmoc-6F-Trp(Boc)-8AQ

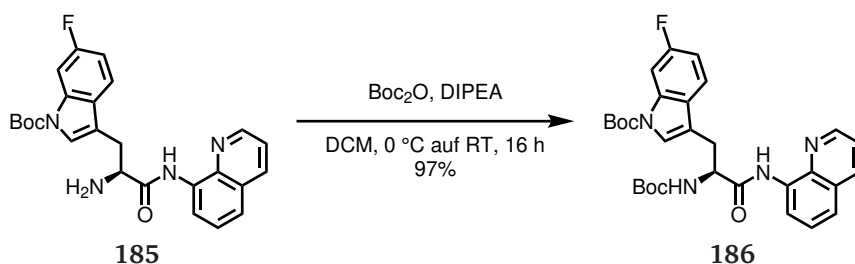


Es wurden 0.48 g (1.08 mmol) des Amins **185** in 8.0 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 0.38 mL (2.16 mmol, 2.0 eq) DIPEA versetzt. Dann wurde eine Lösung von 0.29 g (1.13 mmol, 1.1 eq) Fmoc-Cl in 2.0 mL DCM tropfenweise hinzugefügt. Das Gemisch wurde fünf Minuten bei 0 °C gerührt.

Dann wurde das Gemisch mit halbgesättigter NH_4Cl -Lösung verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1), sodass 0.73 g (1.08 mmol, quant.) des Carbamats **162** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), δ = 9.83 (s, 1H), 8.67 (dt, J = 8.4 Hz, 5.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.46-7.27 (m, 6H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07-5.84 (m, 1H), 4.97-4.73 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 2H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 14.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 169.5, 162.0, 160.1, 155.9, 149.2, 147.5, 143.9, 143.7, 141.3, 137.4, 136.0, 133.0, 128.0, 127.7, 127.1, 126.4, 124.9 (d, J = 2.4 Hz), 122.5, 121.6, 120.0 (d, J = 2.0 Hz), 115.2, 110.9 (d, J = 24.3 Hz), 102.5 (d, J = 28.6 Hz), 83.8, 67.4, 56.2, 47.2, 29.3, 28.1 ppm; $^{19}\text{F-NMR}$ (235 MHz, CDCl_3), δ = -117.2 ppm.

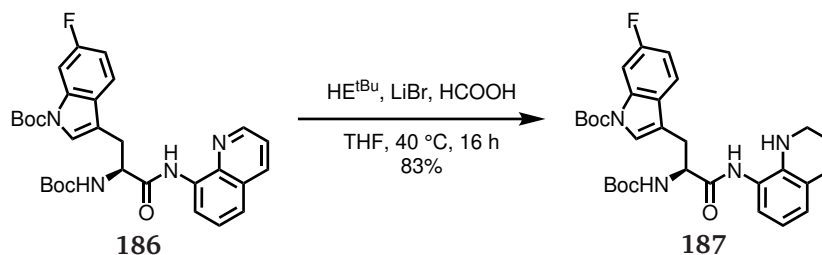
Boc-6F-Trp(Boc)-8AQ



Es wurden 0.30 g (0.67 mmol) des Amins **185** in 6.0 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.23 mL (1.34 mmol, 2.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Tropfenweise wurden 0.29 mL (1.34 mmol, 2.0 eq) Boc_2O hinzugefügt und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1), sodass 0.36 g (0.65 mmol, 97%) des Carbamats **186** als glasartiger, farbloser Feststoff erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), δ = 9.93 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 5.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.90 (dt, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 18H) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$ (235 MHz, CDCl_3), δ = -117.5 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 571.2327; gef.: 571.2316.

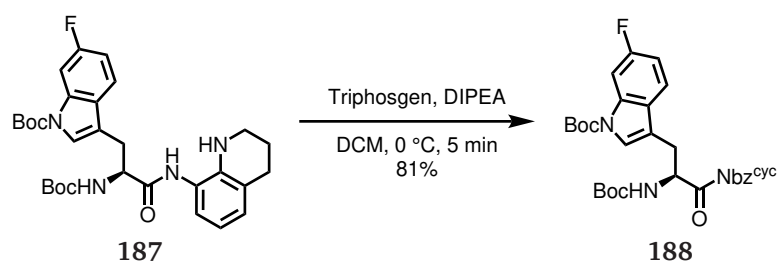
Boc-6F-Trp(Boc)-8TH



Es wurden 39.6 mg (0.46 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 0.25 g (0.46 mmol) des Tryptophanderivats **186** und 0.37 g (1.19 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 4.5 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 17.0 μL (0.46 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, eingengt, und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 5:1). Es wurden 0.21 g (0.38 mmol, 83%) des reduzierten Tryptophans **187** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = 9.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.81-6.71 (m, 2H), 6.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25-3.07 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 14.5 Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.78 (qi, J = 5.5 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.34 (s, 9H) ppm; $^{19}\text{F-NMR}$ (235 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ = -117.6 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{30}\text{H}_{337}\text{FN}_4\text{O}_5\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 553.2821; gef.: 553.2819.

Boc-6F-Trp(Boc)-Nbz^{cyc}

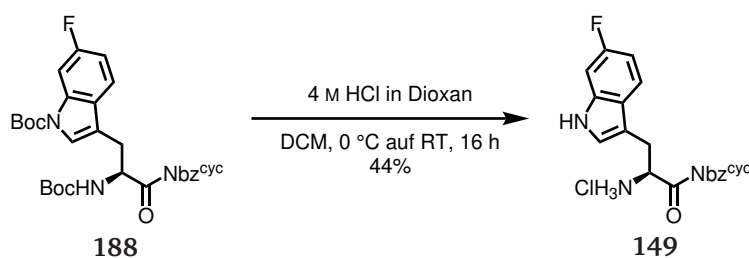


Es wurden 0.19 g (0.34 mmol) des Tryptophanderivats **187** in 2.5 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.24 mL (1.36 mmol, 4.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 50.5 mg

(0.17 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 0.5 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1 auf 5:1) und es wurden 0.16 g (0.27 mmol, 81%) des Harnstoffs **188** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), δ = 7.92-7.72 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13-6.86 (m, 3H), 6.14-5.97 (m, 1H), 5.35-5.13 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 14.4 Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14 (qi, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.44-1.08 (m, 9H) ppm; ¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃), δ = -117.7 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₅FN₄O₆Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 601.2433; gef.: 601.2419.

H-6F-Trp-Nbz^{cyc}

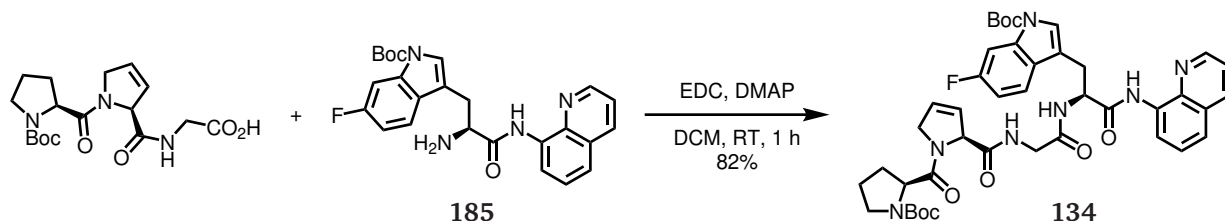


Es wurden 127 mg (0.22 mmol) des Harnstoffs **188** in 1.1 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 1.1 mL (4.39 mmol, 20 eq) 4 M HCl in Dioxan zugegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und nach vollständigem Umsatz wurden leicht flüchtige Bestandteile entfernt. Das enthaltene Dioxan wurde entfernt, indem der Rückstand in flüssigem N₂ eingefroren wurde und unter Vakuum gefriergetrocknet wurde. Es wurden 40.0 mg (96.4 μmol, 44%) des Ammoniumsalses **149** als feinstäubiger, farbloser Feststoff erhalten.⁸

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 11.13 (s, 1H), 8.35 (brs, 3H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.9 Hz, 9.3 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H) ppm; ¹⁹F-NMR (235 MHz, DMSO-*d*₆), δ = -122.0 ppm; HRMS (ESI⁺): C₂₁H₁₉FN₄O₂H [M+H]⁺, *m/z* ber.: 379.1565; gef.: 379.1560.

⁸ Die Verbindung staubt sehr leicht im Vakuum, was den Ausbeuteverlust erklärt.

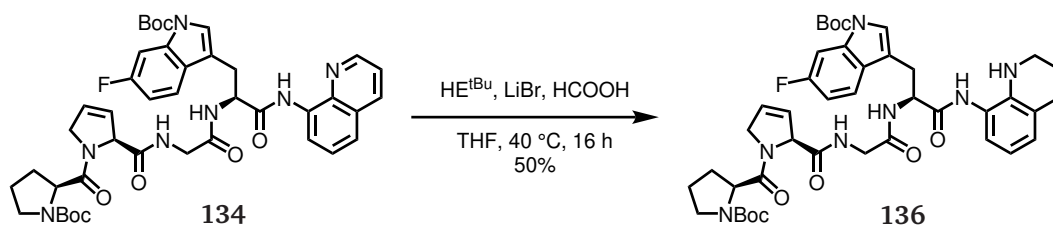
Boc-Pro-Dhp-Gly-6F-Trp(Boc)-8AQ



Es wurden 45.0 mg (0.10 mmol) des Fluorotryptophans **185**, 44.2 mg (0.12 mmol, 1.2 eq) des Tripeptids Boc-Pro-Dhp-Gly-OH⁹ und 2.5 mg (20 μ mol, 20 mol%) DMAP in 1.0 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 28.9 mg (0.15 mmol, 1.5 eq) EDC versetzt. Die Mischung wurde eine Stunde weiter gerührt. Danach wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde in EtOAc aufgenommen, mit Wasser und *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 20:1 auf 10:1), sodass 66.0 mg (82.7 μ mol, 82%) des Tetrapeptids **134** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 10.37-10.21 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.60-8.52 (m, 1H), 8.45-8.30 (m, 4H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.89 (qi, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48-4.27 (m, 3H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.13 (qi, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 9H) ppm; HSQC-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), C-Verschiebungen, δ = 148.4, 136.2, 127.5, 126.5, 125.6, 124.2, 121.8, 120.2, 116.1, 110.1, 101.1, 67.0, 56.7, 53.9, 53.1, 53.0, 46.1, 41.5, 29.0, 28.1, 27.6, 27.1, 26.2, 23.5, 22.8 ppm; HRMS (ESI⁺): C₄₂H₄₈FN₇O₈Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 820.3441; gef.: 820.3456.

Boc-Pro-Dhp-Gly-6F-Trp(Boc)-8TH



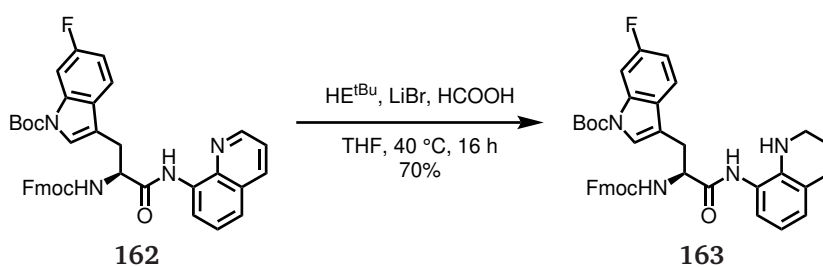
Es wurden 4.4 mg (50 μ mol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 40.0 mg (50 μ mol) des Tetrapep-

⁹ Hergestellt von Dr. CHRISTOPH PRIEM

tids **134** und 40.3 mg (130 μ mol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 0.5 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 1.9 μ L (50 μ mol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt, und säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 10:1). Das erhaltene Produkt wurde anschließend mit Hilfe der präparativen *rp*-HPLC gereinigt. Es wurden 20.0 mg (25 μ mol, 50%) des reduzierten Tetrapeptids **136** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), Rotamere, δ = 9.22-9.01 (m, 1H), 8.43-8.30 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.47-6.39 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.68 (qi, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 5H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.62 (s, 9H), 1.34-1.26 (m, 9H) ppm; HSQC-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), C-Verschiebungen, δ = 127.6, 126.6, 125.4, 124.1, 123.7, 120.4, 114.8, 110.2, 101.3, 67.1, 56.8, 53.1, 53.0, 46.1, 41.8, 40.8, 29.2, 27.8, 27.4, 26.8, 26.4, 23.5, 23.0, 20.8 ppm; HRMS (ESI⁺): C₄₂H₅₂FN₇O₈H⁺ [M+H]⁺, *m/z* ber.: 802.3934; gef.: 802.3924.

Fmoc-6F-Trp(Boc)-8TH

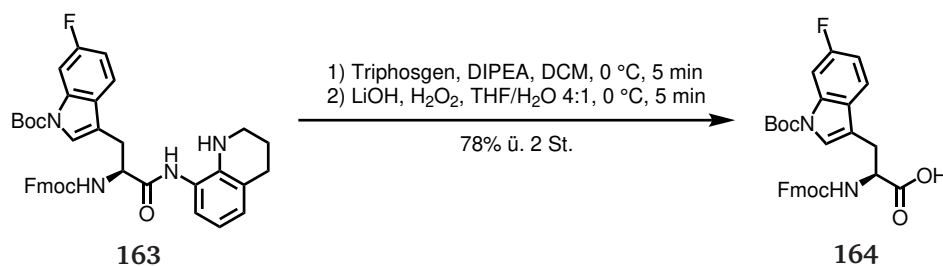


Es wurden 83.4 mg (0.96 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 0.64 g (0.96 mmol) des Tryptophanderivats **162** und 0.77 g (2.50 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 10 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 36 μ L (0.96 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und bei 40 °C für 16 h erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile

entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt, und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1 auf 5:1). Es wurden 0.45 g (0.67 mmol, 70%) des reduzierten Tryptophanderivats **163** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), δ = 7.94-7.68 (m, 4H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85-5.38 (m, 1H), 4.73-4.55 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.38-3.09 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.86 (qi, J = 5.8 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H) ppm; ¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃), δ = -116.6 ppm.

Fmoc-6F-Trp(Boc)-OH



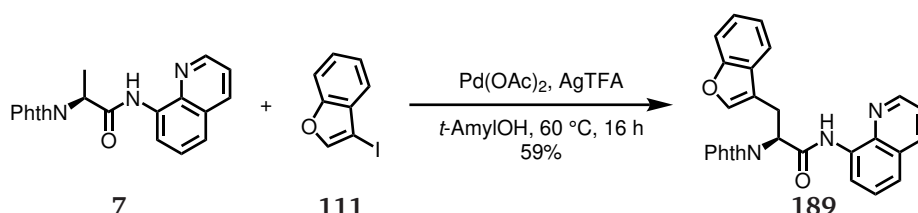
Es wurden 1.45 g (2.15 mmol) des Amids **163** in 18.0 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.46 mL (8.60 mmol, 4.0 eq) DIPEA versetzt. Es wurde eine Lösung von 0.32 g (1.08 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 3.5 mL DCM hinzutropft und die Mischung wurde fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Wasser wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 17.2 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 99.0 mg (2.37 mmol, 1.1 eq) LiOH · H₂O wurden in 4.3 mL Wasser gelöst und mit 1.07 mL (18.9 mmol, 8.8 eq) 50% H₂O₂-Lösung versetzt. Diese wässrige Lösung wurde tropfenweise zur Lösung des Aktivamids bei 0 °C hinzugefügt und anschließend weitere fünf Minuten gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch mit 6 M HCl auf pH = 2 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (CyH/EtOAc/HOAc 3:2/0.1) lieferte 0.92 g (1.69 mmol, 78%) der freien Fmoc-Aminosäure **164** als farblosen Feststoff.¹⁰

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75-7.54 (m, 4H), 7.51 (s, 1H),

¹⁰ Dieser Reaktionsansatz wurde von ANDRÉ SCHMIEGEL durchgeführt.

7.46-7.38 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 3.31-3.13 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 14.6$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm; ^{19}F -NMR (235 MHz, DMSO- d_6), $\delta = -117.7$ ppm.¹¹

Phth-Bfa-8AQ

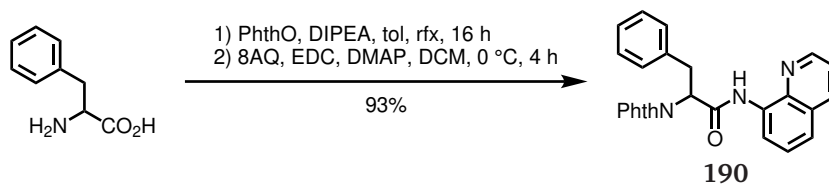


Es wurden 100 mg (0.29 mmol) des Alaninderivats **7**, 141 mg (0.58 mmol, 2.0 eq) 3-Iodbenzofuran¹² (**111**), 6.5 mg (29.0 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 95.9 mg (0.43 mmol, 1.5 eq) Silbertrifluoracetat unter Schutzgas-Atmosphäre in 1.4 mL *t*-AmylOH suspendiert und im *sealed tube* für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt und mit 80 μL (0.58 mmol, 2.0 eq) NEt_3 versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 76.0 mg (0.16 mmol, 59%) des Benzofuranylalanins **189** als farblosen Feststoff.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), $\delta = 10.34$ (s, 1H), 8.73 (dd, $J = 6.9$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 4.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 5.59 (dd, $J = 9.4$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 15.2$ Hz, 6.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 15.2$ Hz, 9.4 Hz, 0.9 Hz, 1H) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 168.0$, 166.3, 155.6, 148.3, 143.1, 138.4, 136.5, 134.4, 133.9, 131.8, 128.0, 127.5, 127.4, 124.7, 123.8, 122.9, 122.2, 121.7, 119.7, 117.1, 115.8, 111.6, 54.3, 23.9 ppm; HRMS (ESI $^+$): $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 484.1268; gef.: 484.1280.

¹¹ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136. ¹² Als Gemisch mit 3-Brombenzofuran

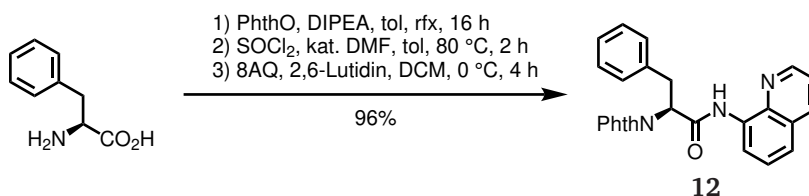
Phth-Phe-8AQ (*rac*)



Es wurden 0.63 g (3.82 mmol, 1.3 eq) *rac*-Phe und 0.57 g (3.82 mmol, 1.3 eq) Phthalsäureanhydrid in 15 mL Toluol suspendiert und mit 67.5 μL (0.38 mmol, 13 mol%) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 0.44 g (3.05 mmol) 8AQ und 74.6 mg (0.61 mmol, 20 mol%) DMAP versetzt, in 20 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 1.10 g (5.74 mmol, 1.9 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde 1 M NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 1.20 g (2.84 mmol, 93%) des racemischen Amids **190** als farblosen Feststoff.

Chirale HPLC: 23.44 min, 36.13 min (0.50 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3), δ = 10.40 (s, 1H), 8.76 (dt, J = 8.3 Hz, 5.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 10.0 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 14.0 Hz, 6.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.0 Hz, 10.1 Hz, 1H) ppm.

Phth-Phe-8AQ (Säurechlorid-Methode)

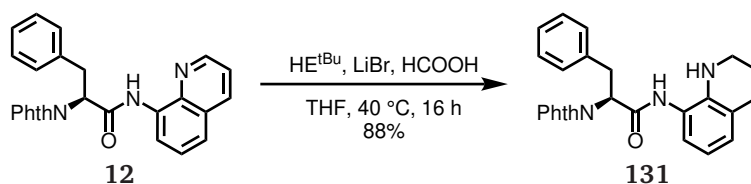


Es wurden 6.09 g (36.9 mmol, 1.3 eq) L-Phenylalanin und 5.46 g (36.9 mmol, 1.3 eq) Phthalsäureanhydrid in 150 mL Toluol suspendiert und mit 0.59 mL (3.47 mmol, 13 mol%) DIPEA versetzt. Die Mischung wurde über Nacht refluxiert und nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Be-

standteile entfernt. Dann wurde das Rohprodukt in 50 mL Toluol resuspendiert und es wurde ein Tropfen DMF und 16.1 mL (222 mmol, 8.0 eq) SOCl_2 hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 80 °C für zwei Stunden gerührt. Dann wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das entstandene Säurechlorid wurde in 100 mL DCM gelöst. 4.00 g (27.7 mmol) 8AQ wurden in 150 mL DCM gelöst, mit 4.3 mL (36.9 mmol, 1.3 eq) 2,6-Lutidin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung des Säurechlorids hinzugetropft und im Anschluss wurde die Mischung weitere vier Stunden bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 11.2 g (26.7 mmol, 96%) Phth-Phe-8AQ (**12**) als farblosen Feststoff.

Chirale HPLC: t_R (major) = 23.44 min, t_R (minor) = 36.13 min, ee = 97% (0.50 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA). NMR-Daten stimmten mit der zuvor beschriebenen Verbindung **190** überein.

Phth-Phe-8TH

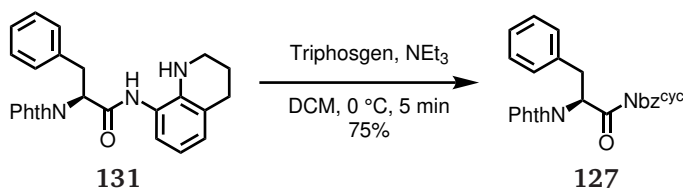


Es wurden 0.29 g (3.32 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 1.40 g (3.32 mmol) des Phenylalaninderivats **12** und 2.67 g (8.63 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 33 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 125 μL (3.32 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO_3 -Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, eingengt, und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan/Aceton 5:2). Es wurden 1.25 g (2.94 mmol, 88%) des reduzierten Phenylalaninderivats **131** als gelber Feststoff erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ = 9.30 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.21-7.06 (m, 5H), 6.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 11.8 Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.88 (brs, 1H), 3.60

(dd, $J = 14.0$ Hz, 4.7 Hz, 1H), $3.31\text{-}3.20$ (m, 3H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.79 (qi, $J = 5.7$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), $\delta = 167.5, 167.1, 140.4, 137.6, 134.4, 131.4, 128.8, 128.2, 127.2, 126.4, 125.2, 123.0, 121.4, 121.2, 114.4, 54.2, 41.0, 34.3, 26.8, 21.3$ ppm; **HRMS** (ESI $^{+}$): $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{H}^{+}$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, m/z ber.: 426.1812; gef.: 426.1809.

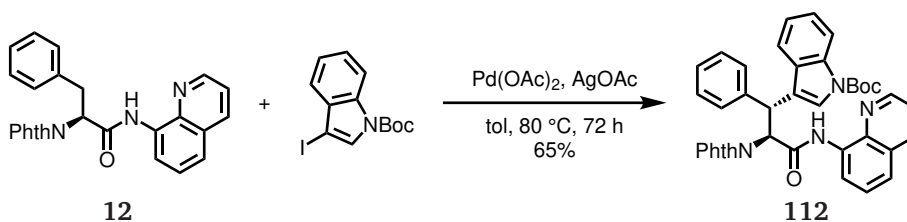
Phth-Phe-Nbz^{cyc}



Es wurden 1.00 g (2.35 mmol) des Phenylalaninderivats **131** in 18 mL DCM gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dann wurden 1.30 mL (9.40 mmol, 4.0 eq) NEt_3 hinzugefügt. Eine Lösung von 0.35 g (1.18 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 4.0 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/ EtOAc $10:1$) und es wurden 0.80 g (1.77 mmol, 75%) des Harnstoffs **127** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), $\delta = 7.88$ (dd, $J = 7.7$ Hz, 0.7 Hz, 1H), $7.82\text{-}7.77$ (m, 2H), $7.69\text{-}7.64$ (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), $7.25\text{-}7.20$ (m, 2H), $7.16\text{-}7.11$ (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), $7.03\text{-}7.00$ (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 11.3$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 13.7$ Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 13.7$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14 (qi, $J = 6.0$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 169.3, 168.3, 150.7, 137.1, 134.1, 131.9, 129.2, 128.6, 127.2, 126.9, 125.0, 123.58, 123.56, 122.6, 119.8, 114.1, 56.8, 39.4, 33.8, 23.9, 21.6$ ppm; **HRMS** (ESI $^{+}$): $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^{+}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$, m/z ber.: 474.1435; gef.: 474.1425.

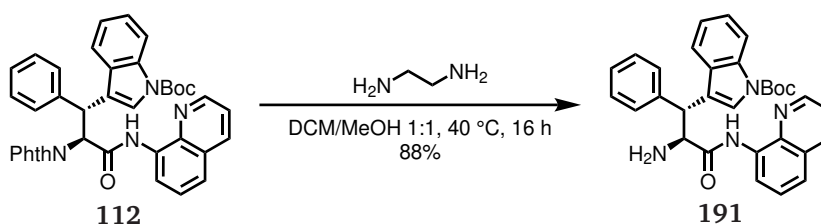
Phth-Wrf(Boc)-8AQ



Es wurden 6.00 g (14.2 mmol) des Phenylalanins **12**, 24.4 g (71.2 mmol, 5.0 eq) *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodindol, 0.64 g (2.85 mmol, 20 mol%) Pd(OAc)₂ und 3.56 g (21.4 mmol, 1.5 eq) Silberacetat mit 12 mL Toluol im *sealed tube* für drei Tage auf 80 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol auf Toluol/EtOAc 10:1) gereinigt und es wurden 5.86 g (9.20 mmol, 65%, *dr* > 25:1) der Aminosäure **112** als leicht rötlicher Feststoff erhalten. Ferner wurden 19.4 g (56.5 mmol, 99%) des nicht umgesetzten *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodindol als rötliches Öl zurückgewonnen.

Spezifischer Drehwinkel $[\alpha]_D^{25} = -131.3^\circ$ mL/g·dm (1.0 g/L, CHCl₃); **Chirale HPLC**: t_R (major) = 13.31 min, t_R (minor) = 16.83 min, *ee* = 97% (0.50 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IA); **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃), δ = 10.47 (brs, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H, *J* = 4.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.72 (dt, *J* = 7.9 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 168.0, 165.7, 149.9, 147.8, 139.8, 138.3, 138.28, 136.26, 136.0, 134.1, 131.6, 130.0, 128.6, 128.3, 127.8, 127.28, 127.25, 124.9, 123.5, 122.8, 122.0, 121.5, 121.1, 119.7, 117.3, 116.5, 115.2, 84.1, 58.2, 41.8 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₉H₃₂N₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 659.2265; gef.: 659.2275.

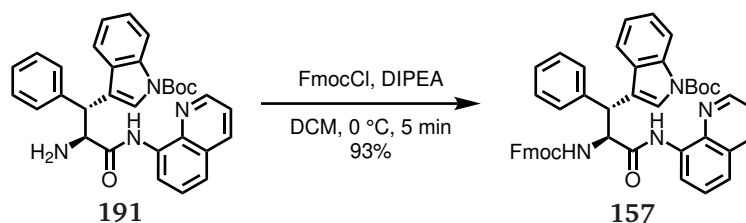
H-Wrf(Boc)-8AQ



Es wurden 5.74 g (9.02 mmol) der Wrf-Aminosäure **112** in 90 mL eines 1:1-Gemischs von DCM und MeOH gelöst und mit 3.0 mL (45.1 mmol, 5.0 eq) Ethylendiamin versetzt. Das *sealed tube* wurde fest verschlossen und über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 50:1) gereinigt. Es wurden 4.00 g (7.89 mmol, 88%) des freien Amins **191** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 11.39 (s, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.28 (brs, 2H), 1.60 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 172.9, 149.2, 148.9, 139.3, 138.1, 136.4, 134.6, 134.1, 129.9, 129.0, 128.3, 127.8, 126.9, 126.7, 124.3, 123.4, 122.31, 122.0, 121.7, 121.5, 119.6, 115.6, 114.7, 83.6, 58.6, 44.7, 27.7 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₁H₃₀N₄O₃H [M+H]⁺, *m/z* ber.: 507.2391; gef.: 507.2405.

Fmoc-Wrf(Boc)-8AQ

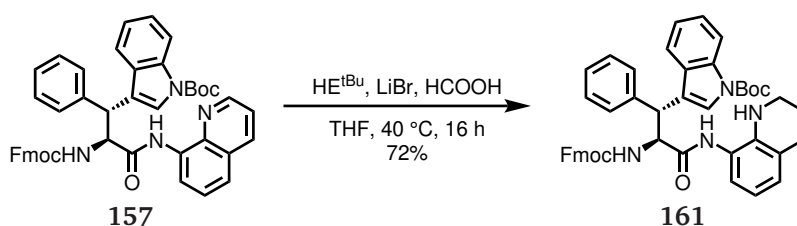


Es wurden 3.94 g (7.78 mmol) des Amins **191** in 60 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden 2.7 mL (15.6 mmol, 2.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 2.11 g (8.17 mmol, 1.05 eq) FmocCl in 20 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt und die Mischung wurde weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde ges. NH₄Cl-Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1) und es wurden 5.29 g (7.26 mmol, 93%) des Fmoc-Carbamats **157** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 10.21 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.33-7.27

(m, 2H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.60 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 169.1, 156.2, 149.7, 148.2, 144.0, 143.9, 141.40, 141.37, 138.5, 138.4, 136.4, 135.8, 133.8, 130.0, 129.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.21, 127.20, 125.34, 125.27, 124.6, 123.5, 122.6, 122.2, 121.7, 120.11, 120.06, 119.8, 117.0, 115.1, 83.6, 67.7, 59.3, 47.3, 44.7, 28.3$ ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 729.3071; gef.: 729.3088.

Fmoc-Wrf(Boc)-8TH

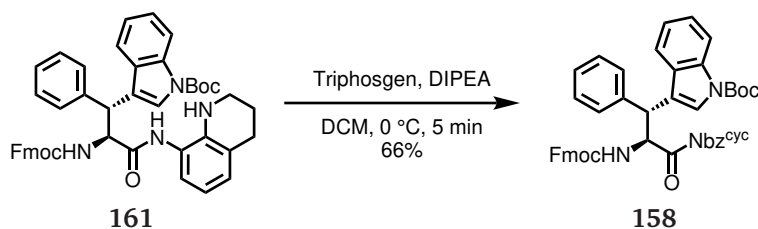


Es wurden 0.57 g (6.59 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 4.80 g (6.59 mmol) der Wrf-Aminosäure **157** und 5.29 g (17.1 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 66 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 248 μL (6.59 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Präzipitat abfiltriert, mit kaltem THF gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1 auf 5:1). Es wurden 3.46 g (4.72 mmol, 72%) des reduzierten Wrf-Derivats **161** als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), $\delta = 8.11$ (brs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H) 7.50-7.30 (m, 8H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.77 (qi, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.63 (s, 9H) ppm¹³; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), $\delta = 169.7, 156.4, 149.7, 143.7, 143.7, 141.4, 141.3, 138.7, 137.6, 135.6, 129.6, 129.1, 128.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 125.2, 125.1, 124.8, 124.3, 123.8, 123.6, 122.8, 122.6, 120.1, 120.0, 119.89, 119.85, 118.0, 115.4, 84.1, 67.6, 58.7, 47.1, 44.5, 42.0, 28.3, 27.0, 21.5$ ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5\text{H}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 733.3384; gef.: 733.3397.

¹³ NH Protonen des Tetrahydrochinolins sind nur in DMSO- d_6 sichtbar.

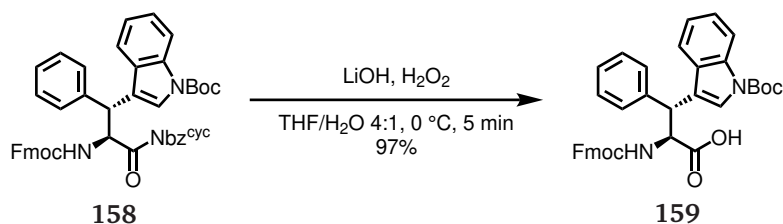
Fmoc-Wrf(Boc)-Nbz^{cyc}



Es wurden 2.60 g (3.55 mmol) des Wrf-Derivats **161** in 30 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 2.48 mL (14.2 mmol, 4.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 0.53 g (1.77 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 5.0 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1) und es wurden 1.79 g (2.36 mmol, 66%) des Harnstoffs **158** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 8.10 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 4H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.81 (oct, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.62 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 171.6, 156.0, 150.8, 149.7, 144.0, 143.9, 141.34, 141.32, 137.5, 135.9, 129.9, 129.4, 128.8, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 125.32, 125.27, 124.9, 124.3, 124.0, 123.6, 122.6, 122.3, 120.04, 120.00, 119.9, 119.80, 119.77, 115.2, 113.8, 83.5, 67.5, 56.6, 47.2, 45.3, 39.3, 28.3, 23.9, 21.5 ppm; HRMS (ESI⁺): C₄₇H₄₂N₄O₆Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 781.2997; gef.: 781.3017.

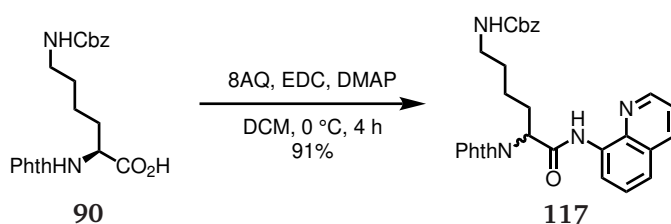
Fmoc-Wrf(Boc)-OH



Es wurden 1.60 g (2.11 mmol) des Aktivamids **158** in 16 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 97.3 mg (2.32 mmol, 1.1 eq) LiOH · H₂O in 4.0 mL Wasser gelöst und mit 1.14 mL (18.9 mmol, 8.8 eq) 50% H₂O₂-Lösung versetzt. Die wässrige Lösung wurde tropfenweise zur Lösung des Aktivamids gegeben und nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wurden unter Eisbadkühlung 25.3 mL (25.3 mmol, 12 eq) 1 M Na₂SO₃-Lösung hinzugefügt und eine weitere halbe Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit 6 M HCl auf pH = 2 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc/AcOH 35:25:1), sodass 1.23 g (2.04 mmol, 97%) der freien Säure **159** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 12.71 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95-7.82 (m, 3H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 5H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.4 Hz, 9.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 13.9 Hz, 10.8 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 1.63 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 172.5, 155.7, 149.0, 143.7, 143.6, 140.65, 140.60, 139.9, 134.5, 129.5, 128.7, 128.2, 127.63, 127.61, 127.08, 127.00, 126.7, 125.4, 125.2, 124.5, 122.62, 122.57, 120.6, 120.1, 120.0, 119.4, 114.7, 83.8, 65.9, 57.4, 46.5, 43.2, 27.7 ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₇H₃₄N₂O₆Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 625.2309; gef.: 625.2326.¹⁴

Phth-Lys(Cbz)-8AQ



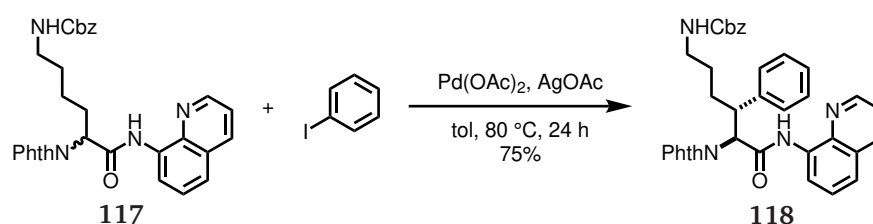
Es wurden 0.29 g (2.01 mmol) 8AQ, 1.03 g (2.51 mmol, 1.3 eq) des Lysinderivats **90** und 49.1 mg (0.40 mmol, 20 mol%) DMAP in 15 mL DCM gelöst und auf 0 °C gebracht. Dann wurde in einer Portion 0.72 g (3.77 mmol, 1.9 eq) EDC hinzugefügt und die Mischung wurde vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. Na₂CO₃-Lösung hinzugegeben und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 3:1) lieferte 0.98 g

¹⁴ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

(1.82 mmol, 91%) des Amids **117** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 10.32 (s, 1H), 8.77-8.63 (m, 2H), 8.14 (dd, J = 8.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 5.11 (dd, J = 10.7 Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.79 (brs, 1H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H) ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₁H₂₈N₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 559.1952; gef.: 559.1954.

Phth-Frk(Cbz)-8AQ

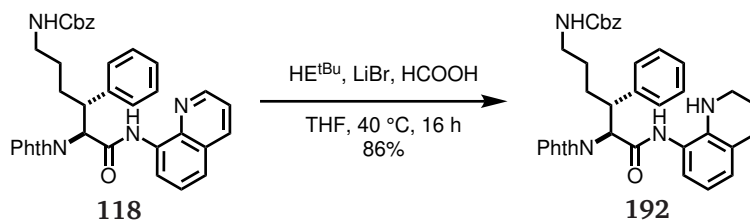


Es wurden 0.50 g (0.93 mmol) des Lysins **117**, 0.42 mL (3.73 mmol, 4.0 eq) Iodbenzol, 41.8 mg (0.18 mmol, 20 mol%) Pd(OAc)₂ und 0.23 g (1.40 mmol, 1.5 eq) Silberacetat in 1.0 mL Toluol suspendiert und im *sealed tube* für 24 h auf 80 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingengt.¹⁵ Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 3:1) gereinigt und es wurden 0.43 g (0.70 mmol, 75%) der Aminosäure **118** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 9.87 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.75-4.69 (brm, 1H), 4.23 (dt, J = 11.4 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.14 (se, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (se, J = 6.6 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 2H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ = 168.6, 166.0, 156.4, 148.1, 140.0, 138.5, 136.8, 136.2, 134.5, 134.0, 131.9, 129.3, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 127.6, 127.3, 123.9, 121.9, 121.6, 117.0, 66.6, 61.2, 43.7, 40.5, 30.1, 26.9 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₃₇H₃₂N₄O₅H⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 613.2445; gef.: 613.2442.

¹⁵ Das ¹H-NMR-Rohspektrum zeigte einen *dr* von 5:1, jedoch konnte das zweite Diastereomer nicht isoliert werden.

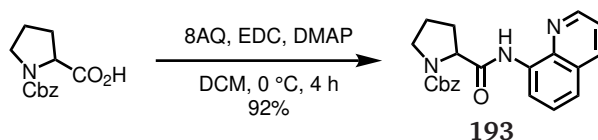
Phth-Frk(Cbz)-8TH



Es wurden 42.5 mg (0.49 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 0.30 g (0.49 mmol) des Lysinderivats **118** und 0.39 g (1.27 mmol, 2.6 eq) des HANTZSCH-*t*Bu-Esters unter Schutzgas-Atmosphäre in 4.5 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 18.5 μ L (0.49 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingengt, und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 3:1 auf 2:1). Es wurden 0.26 g (0.42 mmol, 86%) des reduzierten Lysinderivats **192** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 9.01 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.38-7.16 (m, 10H), 7.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32 (brs, 1H), 3.16-3.06 (brm, 2H), 2.83 (sept, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.70 (qi, J = 5.8 Hz, 2H), 1.63-1.41 (m, 2H), 1.18-0.97 (m, 2H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₃₇H₃₆N₄O₅H⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 617.2758; gef.: 617.2757.

Cbz-Pro-8AQ (*rac*)

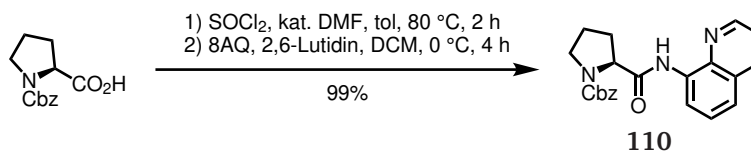


Es wurden 1.02 g (4.08 mmol, 1.3 eq) des Cbz-geschützten *rac*-Prolins, 0.47 g (3.26 mmol) 8AQ und 79.7 mg (0.65 mmol, 20 mol%) DMAP in 25 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 1.17 g (6.11 mmol, 1.9 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. Na₂CO₃-Lösung hinzugefügt und die Mischung wur-

de mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 5:1) lieferte 1.13 g (3.01 mmol, 92%) des racemischen Amids **193** als leicht gelblichen Feststoff.

Chirale HPLC: 9.63 min, 12.17 min (0.7 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IB). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 350 K), δ = 10.28 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3 Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-6.73 (brm, 5H), 5.17 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 8.6 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 2H) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 350 K), δ = 170.4, 154.0, 148.5, 137.8, 136.4, 136.1, 133.7, 127.7, 127.5, 127.1, 126.7, 126.5, 121.7, 121.6, 115.9, 65.9, 60.9, 46.7, 30.2, 23.3 ppm; **HRMS** (ESI⁺): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{H}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z ber.: 376.1658; gef.: 376.1656.

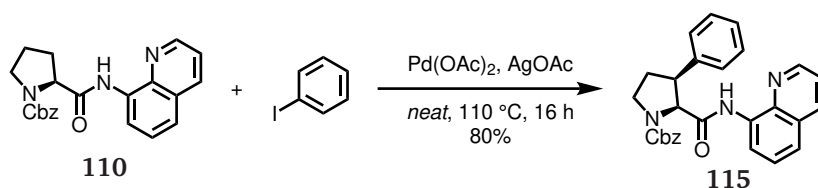
Cbz-Pro-8AQ



4.59 g (18.4 mmol, 1.3 eq) Cbz-Pro-OH wurden in 60 mL Toluol gelöst und es wurde ein Tropfen DMF und 8.1 mL (110 mmol, 8.0 eq) SOCl_2 hinzugefügt. Die Mischung wurde bei 80 °C für zwei Stunden gerührt. Dann wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das entstandene Säurechlorid wurde in 60 mL DCM gelöst. 2.00 g (13.9 mmol) 8AQ wurden in 60 mL DCM gelöst, mit 2.15 mL (18.4 mmol, 1.3 eq) 2,6-Lutidin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung des Säurechlorids hinzugetropft und im Anschluss wurde die Mischung weitere vier Stunden bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 5:1) lieferte 5.16 g (13.7 mmol, 99%) Cbz-Pro-8AQ (**110**) als leicht gelbes Harz.

Chirale HPLC: t_R (major) = 9.65 min, t_R (minor) = 12.21 min, ee = 99% (0.7 mL/min, 50% *i*-PrOH in Hexan, Chiralpak IB). NMR-Daten stimmten mit der zuvor beschriebenen Verbindung **193** überein.

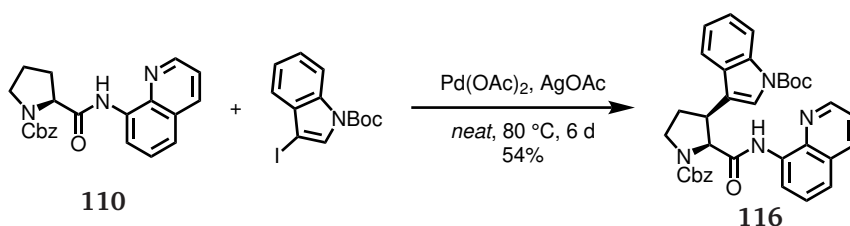
Cbz-Fsp-8AQ



Es wurden 4.43 g (11.8 mmol) des Prolins **110**, 4.78 mL (42.6 mmol, 4.0 eq) Iodbenzol, 0.12 g (0.53 mmol, 5 mol%) Pd(OAc)₂ und 3.20 g (19.2 mmol, 1.8 eq) Silberacetat im *sealed tube* für 16 h auf 110 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 5:1) gereinigt und es wurden 3.85 g (8.52 mmol, 80%) der Aminosäure **115** als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 9.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57-8.42 (m, 1H), 8.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 5H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.20-7.03 (m, 3H), 7.03-6.85 (m, 2H), 5.29-5.03 (m, 2H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 1H), 3.86-3.60 (m, 2H), 2.94-2.70 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H) ppm; HRMS (ESI⁺): C₂₈H₂₅N₃O₃Na⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 474.1788; gef.: 474.1787.

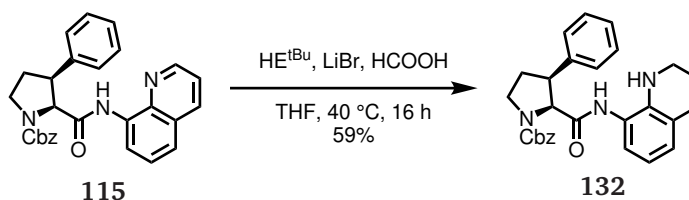
Cbz-Wsp(Boc)-8AQ



Es wurden 3.20 g (8.52 mmol) des Prolins **110**, 14.6 g (42.6 mmol, 5.0 eq) *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodindol, 0.38 g (1.70 mmol, 20 mol%) Pd(OAc)₂ und 3.20 g (19.2 mmol, 1.8 eq) Silberacetat im *sealed tube* für sechs Tage auf 80 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit DCM verdünnt, durch *Celite* filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 5:1) gereinigt und es wurden 2.72 g (4.60 mmol, 54%) der Aminosäure **116** als leicht rötlicher Feststoff erhalten. Ferner wurden 11.5 g (33.6 mmol, 99%) des nicht umgesetzten *N*-tert-Butoxycarbonyl-3-iodindol als rötliches Öl zurückgewonnen.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 9.53 (s, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.15-7.99 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3.5H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 1.5H), 5.33-4.95 (m, 3H), 4.17-4.03 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 169.4, 169.1, 155.2, 154.7, 149.3, 147.2, 136.9, 136.6, 135.6, 133.4, 130.1, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 124.6, 123.5, 123.4, 122.87, 122.81, 121.8, 121.7, 121.1, 119.1, 119.0, 116.9, 115.2, 83.5, 67.3, 65.0, 64.9, 46.5, 46.06, 39.96, 39.1, 28.6, 28.1, 28.0 ppm; HRMS (ESI+): C₃₅H₃₄N₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 613.2421; gef.: 613.2417.

Cbz-Fsp-8TH

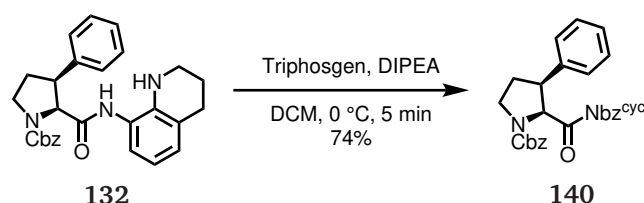


Es wurden 0.57 g (6.56 mmol, 1.0 eq) LiBr in einem *sealed tube* unter Vakuum ausgeheizt. Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurden 2.96 g (6.56 mmol) des Prolinderivats **115** und 4.15 g (16.4 mmol, 2.5 eq) des HANTZSCH-Ethylesters und unter Schutzgas-Atmosphäre in 132 mL wasserfreiem THF gelöst. Nachdem alle Substanzen vollständig gelöst waren, wurde 251 μ L (6.56 mmol, 1.0 eq) Ameisensäure hinzugefügt und das *sealed tube* wurde verschlossen und für 16 h bei 40 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Gemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit 1 M NaHCO₃-Lösung und *brine* gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt, und säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 4:1 auf 3:1). Es wurden 1.77 g (3.89 mmol, 59%) des reduzierten Prolinderivats **132** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), Rotamere, δ = 8.93-8.79 (m, 1H), 7.46-7.23 (m, 10H), 6.71-6.58 (m, 1H), 6.31-6.19 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.78-4.62 (m, 1H), 3.84 (brs, 0.5H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.14 (brs, 0.5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), Rotamere, δ = 168.98, 168.93, 154.1, 153.6, 139.7, 139.0, 137.3, 137.2, 137.0, 136.8, 128.5, 128.41, 128.37, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.54, 127.46, 127.0, 126.9, 126.7, 126.4,

124.3, 124.0, 121.3, 121.2, 120.9, 120.8, 114.4, 114.2, 66.0, 65.9, 64.1, 63.5, 47.3, 46.3, 46.2, 45.9, 41.00, 40.95, 28.0, 26.8, 26.63, 26.59, 21.17, 21.13 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₂₈H₂₉N₃O₃Na⁺ [M+H]⁺, m/z ber.: 478.2101; gef.: 478.2100.

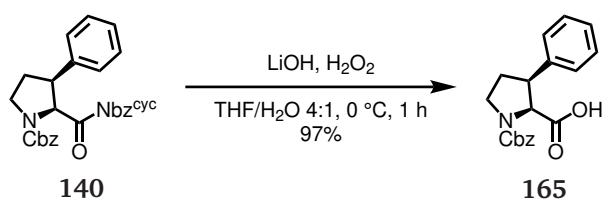
Cbz-Fsp-Nbz^{cyc}



Es wurden 1.72 g (3.78 mmol) des Prolinderivats **132** in 30 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 2.64 mL (15.1 mmol, 4.0 eq) DIPEA hinzugefügt. Eine Lösung von 0.56 g (1.89 mmol, 0.5 eq) Triphosgen in 5.0 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 5:1 auf 3:1) und es wurden 1.35 g (2.80 mmol, 74%) des Harnstoffs **140** als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 7.74-7.68 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.28-7.03 (m, 5H), 7.00-6.85 (m, 5H), 6.52-6.47 (m, 1H), 5.24-5.00 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 1.4H), 3.49-3.38 (m, 1.6H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 172.4, 172.2, 154.8, 154.3, 150.5, 150.4, 136.9, 136.6, 136.4, 136.2, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.54, 127.51, 127.21, 127.19, 126.6, 126.5, 125.4, 124.9, 124.8, 123.00, 122.95, 122.1, 122.0, 119.0, 118.9, 113.7, 113.6, 67.2, 67.1, 63.1, 62.4, 48.9, 48.0, 46.6, 46.2, 38.9, 38.8, 29.6, 28.4, 23.8, 23.7, 21.4, 21.3 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₂₈H₂₉N₃O₃Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 504.1894; gef.: 504.1896.

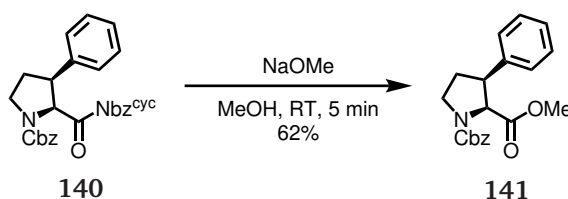
Cbz-Fsp-OH



Es wurden 1.20 g (2.49 mmol) des Aktivamids **140** in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.23 g (5.48 mmol, 2.2 eq) LiOH · H₂O in 5.0 mL Wasser gelöst und mit 1.34 mL (21.9 mmol, 8.8 eq) 50% H₂O₂-Lösung versetzt. Die wässrige Lösung wurde tropfenweise zur Lösung des Aktivamids gegeben und nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung eine Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wurden unter Eisbadkühlung 29.9 mL (29.9 mmol, 12 eq) 1 M Na₂SO₃-Lösung hinzugefügt und eine weitere halbe Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit 6 M HCl auf pH = 2 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc/AcOH 45:25:1 auf 35:25:1), sodass 0.79 g (2.42 mmol, 97%) der freien Säure **165** als farbloses Öl erhalten wurden.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 12.16 (brs, 1H), 7.42-7.18 (m, 10H), 5.17-5.00 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.88-3.64 (m, 2H), 3.57-3.36 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 1H) ppm.¹⁶

Cbz-Fsp-OMe



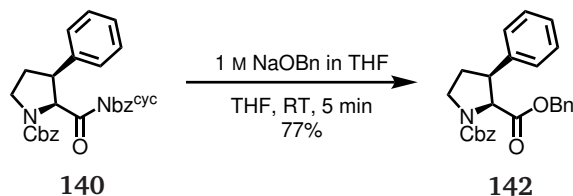
Es wurden 101 mg (0.21 mmol) des Prolins **140** in 2.0 mL MeOH gelöst und mit 80 µL (0.42 mmol, 2.0 eq) 30 wt% NaOMe in MeOH versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach fünf Minuten wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 8:1), sodass 44 mg (0.13 mmol, 62%) des Esters **141** als farbloses Öl erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 8H), 5.23-5.06 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Rotamere, δ = 171.6, 171.5, 154.9, 154.2, 136.8, 136.63, 136.59, 136.5, 128.6, 128.53, 128.51, 128.49, 128.2, 128.1, 128.02, 128.01, 127.96, 127.8, 127.7, 67.3, 67.1, 64.4, 64.1, 51.6, 51.5, 48.2, 47.3, 46.6, 46.2, 28.4, 27.5 ppm; HRMS (ESI⁺): C₂₀H₂₁NO₄H [M+H]⁺, m/z ber.: 340.1543;

¹⁶ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

gef.: 340.1541.¹⁷

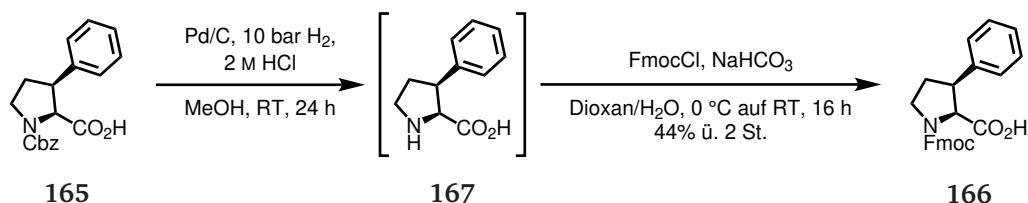
Cbz-Fsp-OBn



Es wurden 106 mg (0.22 mmol) des Aktivamids **140** in 2.0 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 0.33 mL (0.33 mmol, 1.5 eq) 1 M NaOBn in THF versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach fünf Minuten wurde ges. NH_4Cl -Lösung hinzugegeben und das Gemisch wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 8:1), sodass 71 mg (0.17 mmol, 77%) des Esters **142** als farbloses Öl erhalten wurden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), Rotamere, δ = 7.41-7.18 (m, 13H), 6.90-6.81 (m, 2H), 5.25-5.05 (m, 2H), 4.88-4.38 (m, 3H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), Rotamere, δ = 171.1, 171.0, 154.9, 154.3, 136.8, 136.57, 136.53, 136.4, 135.2, 135.1, 128.6, 128.5, 128.42, 128.37, 128.34, 128.27, 128.23, 128.15, 128.12, 128.04, 128.00, 127.81, 127.77, 127.73, 67.3, 67.2, 66.8, 66.7, 64.4, 64.1, 48.3, 47.4, 46.5, 46.2, 28.4, 27.5 ppm; HRMS (ESI⁺): $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 438.1676; gef.: 438.1675.¹⁸

Fmoc-Fsp-OH



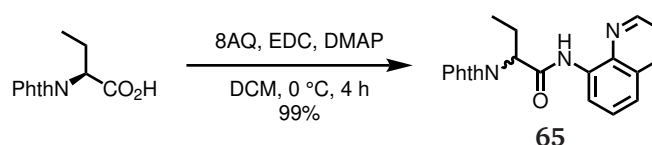
Es wurden 0.78 g (2.38 mmol) des Carbamats **165** in 25 mL MeOH gelöst, mit 2.0 mL 2 M HCl und 77 mg (10 wt%) 3% Palladium auf Kohle versetzt. Das Gemisch wurde im Autoklaven unter 10 bar Wasserstoffdruck gesetzt und über Nacht gerührt. Im Anschluss wurde das Gemisch durch

¹⁷ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136. ¹⁸ Die Analytik des abgespaltenen Harnstoffs **128** befindet sich auf Seite 136.

Celite filtriert und eingengt, sodass 0.36 g (1.89 mmol, 79%) der Aminosäure **167** als weißer Feststoff erhalten wurde. Dieser wurde in 9.0 mL Wasser suspendiert, mit 0.47 g (5.65 mmol, 3.0 eq) NaHCO_3 versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von 0.49 g (1.89 mmol, 1.0 eq) FmocCl in Dioxan hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Im Anschluss wurde die Mischung mit 6 M HCl auf pH = 2 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CyH/EtOAc/AcOH 35:25:1) und es wurden 0.35 g (0.84 mmol, 44%) der Fmoc-Aminosäure **166** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), Rotamere, δ = 12.24 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.49-7.05 (m, 9H), 4.66-4.36 (m, 1H), 4.36-4.09 (m, 3H), 3.90-3.62 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 1H), 2.57-2.34 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 1H) ppm; **HRMS** (ESI+): $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z ber.: 436.1519; gef.: 436.1514.

Phth-Abu-8AQ



Es wurden 1.99 g (8.57 mmol, 1.3 eq) der Phthaloyl-geschützten L-2-Aminobuttersäure, 0.99 g (6.86 mmol) 8AQ und 0.17 g (1.37 mmol, 20 mol%) DMAP in 50 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 2.47 g (12.9 mmol, 1.9 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde ges. Na_2CO_3 -Lösung hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 10:1) lieferte 2.43 g (6.76 mmol, 99%) des Amids **65** als farbloser Feststoff.¹⁹

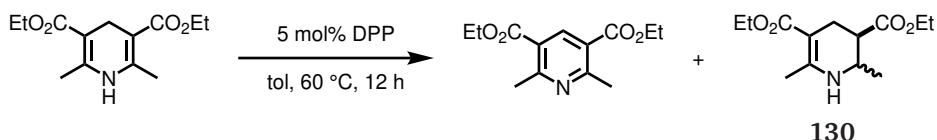
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ = 10.34 (s, 1H), 8.71 (dt, J = 8.3 Hz, 5.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.3 Hz, 4.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9 Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ = 168.3, 167.1, 138.7, 136.4, 134.3, 134.1, 132.0, 128.0, 127.4, 123.7, 122.0, 121.7,

¹⁹ Der genaue *ee* wurde nicht bestimmt, es ist aber mit Verlusten der stereochemischen Integrität des Produkts zu rechnen.

116.8, 56.9, 22.3, 11.3 ppm; **HRMS** (ESI+): $C_{21}H_{17}N_3O_3Na^+$ $[M+Na]^+$, m/z ber.: 382.1162; gef.: 382.1162.

7.2.3 Andere Synthesewege

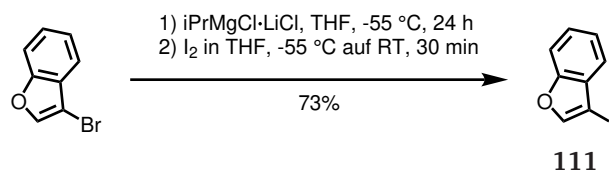
HANTZSCH-Disproportionierung



Es wurden 0.40 g (1.58 mmol) des HANTZSCH-Ethylesters mit 25.8 mg (0.08 mmol, 5 mol%) DPP in 10 mL Toluol suspendiert und die Mischung wurde im *sealed tube* bei 60 °C für 12 h Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 5:1 auf 3:1). Es wurde, neben 0.22 g (0.89 mmol, 56%) des HANTZSCH-Pyridins, 0.16 g (0.61 mmol, 39%, *dr* 2:1) des Tetrahydropyridins **130** als gelbes Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), Diastereomerenmischung, δ = 6.86 (d, J = 3.9 Hz, NH major), 6.59 (s, NH minor), 4.19-4.03 (m, OCH_2), 4.03-3.91 (m, OCH_2), 3.69-3.58 (m, NCH major), 3.31-3.27 (m, NCH minor), 2.67-2.53 (m, CH_2), 2.35-2.15 (m, CH_2), 2.13 (s, vinyl- CH_3 minor), 2.12 (vinyl- CH_3 major), 1.22-1.12 (m, OCH_2CH_3), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, CH_3 minor), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, CH_3 major) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), Diastereomerenmischung, δ = 173.5, 172.1, 167.3, 167.0, 152.9, 152.2, 88.0, 87.1, 60.0, 59.8, 57.7, 57.6, 48.0, 45.9, 44.3, 40.8, 25.9, 21.0, 20.3, 20.0, 19.2, 17.0, 14.63, 14.58, 14.0 ppm; **HRMS** (ESI+): $C_{13}H_{21}NO_4Na^+$ $[M+Na]^+$, m/z ber.: 278.1363; gef.: 278.1364.

3-Iodbenzofuran

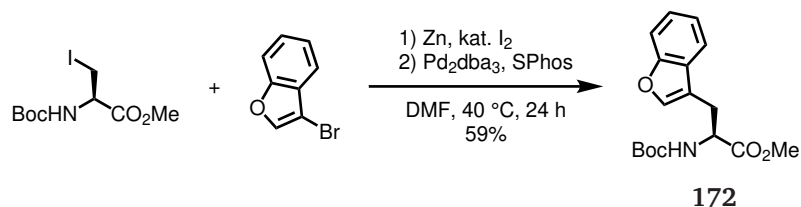


1.00 g (5.08 mmol) 3-Brombenzofuran in 2.5 mL THF gelöst und auf -55 °C abgekühlt. Dann wurden 4.29 mL (5.58 mmol, 1.1 eq) 1.3 M *i*-PrMgCl · LiCl-Lösung in THF (*Turbo Grignard*) hinzuge-

tropft und die Mischung wurde 24 h bei -55 °C gerührt. Danach wurde 1.42 g (5.58 mmol, 1.1 eq) I₂ in 5.5 mL THF gelöst und hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und eine halbe Stunde gerührt. Das Gemisch wurde dann mit DEE verdünnt und mit 1 M Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedunstet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Pentan) und es wurden 0.90 g (3.69 mmol, 73%) 3-Iodbenzofuran im 3:1 Gemisch mit 3-Brombenzofuran als farbloser Feststoff erhalten.²⁰

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.65 (s, 1H), 7.58-7.41 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ = 154.6, 147.2, 142.8, 129.8, 125.6, 123.6, 121.5, 111.7, 64.4 ppm.

Boc-Bfa-OMe



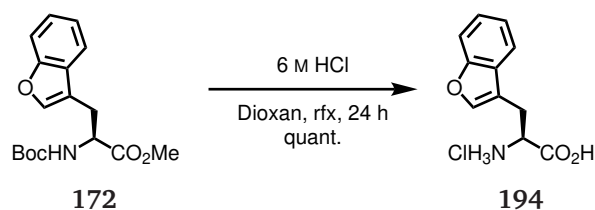
Es wurden 1.79 g (27.4 mmol, 3.0 eq) aktiviertes Zn-Pulver bei Raumtemperatur in 15 mL DMF suspendiert und mit 0.35 g (1.37 mmol, 0.2 eq) I₂ versetzt. Es wurden 3.00 g (9.12 mmol) *N*-Boc-Iodo-L-alaninmethylester und weitere 0.35 g (1.37 mmol, 0.2 eq) I₂ hinzugefügt und die Mischung wurde bis zum Abklingen der exothermen Reaktion gerührt. Dann wurden 0.21 g (0.23 mmol, 3 mol%) Pd₂dba₃, 0.19 g (0.46 mmol, 6 mol%) SPhos und 5.39 g (27.4 mmol, 3.0 eq) 3-Brombenzofuran hinzugefügt und die Mischung wurde 24 h bei 40 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Mischung mit THF verdünnt, über *Celite* filtriert und eingedunstet. Das Rohprodukt wurde in EtOAc aufgenommen und mit Wasser und *brine* gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung (CyH/Aceton 8:1) lieferte 1.71 g (5.36 mmol, 59%) der Arylamino-säure **172** als braunes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ = 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 14.8 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.8 Hz, 5.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ = 172.3, 155.4, 155.2, 142.7, 128.1, 124.6, 122.7, 119.7,

²⁰ Die Substanz ist sehr empfindlich und sollte zügig weiter umgesetzt werden.

115.1, 111.7, 80.2, 53.6, 52.5, 28.5, 26.8 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₁₇H₂₁NO₅Na⁺ [M+Na]⁺, m/z ber.: 342.1312; gef.: 342.1310.

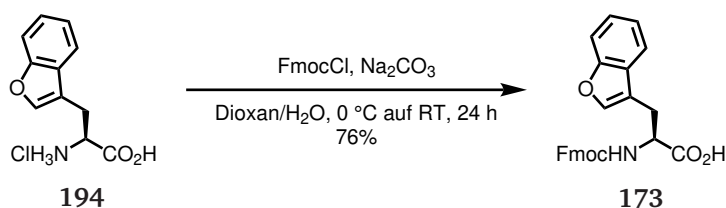
H-Bfa-OH



Es wurden 1.43 g (4.49 mmol) der Aminosäure **172** in 8.0 mL Dioxan gelöst und mit 8.5 mL 6 M HCl versetzt. Die Mischung wurde für 24 h refluxiert und eingengt. Es wurden 1.14 g (4.49 mmol, quant.) der freien Aminosäure **194** als beiger Feststoff erhalten.²¹

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 8.53 (brs, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 15.8 Hz, 6.1 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 170.4, 154.6, 144.3, 127.4, 124.4, 122.6, 119.9, 113.6, 111.3, 51.6, 24.2 ppm; **HRMS** (ESI⁺): C₁₁H₁₁NO₃H [M+H]⁺, m/z ber.: 206.0812; gef.: 206.0812.

Fmoc-Bfa-OH



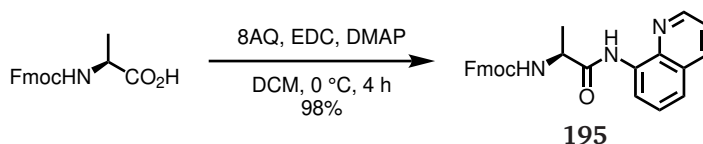
Es wurden 0.86 g (3.57 mmol, 1.2 eq) H-Bfa-OH Hydrochlorid (**194**) in 15 mL Wasser gelöst, mit 0.63 g (5.95 mmol, 2.0 eq) Na₂CO₃ versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von 0.77 g (2.97 mmol) FmocCl in 15 mL Dioxan tropfenweise hinzugefügt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 0 °C weiter gerührt, ehe es auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt wurde. Im Anschluss wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt, mit 6 M HCl auf pH = 2 gebracht und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CyH/EtOAc/AcOH

²¹ Unklarer Anteil an Hydratwasser

35:25:1) gereinigt und es wurden 0.97 g (2.26 mmol, 76%) der Fmoc-geschützten, freien Säure **173** als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 12.81 (brs, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 4H), 4.30 (ddd, *J* = 9.8 Hz, 8.5 Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 3H), 3.18 (dd, *J* = 14.8 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.8 Hz, 9.9 Hz, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ = 173.1, 155.9, 154.5, 143.8, 143.7, 143.0, 140.6, 127.7, 127.6, 127.0, 125.20, 125.17, 124.2, 122.5, 120.1, 119.7, 116.3, 111.3, 65.6, 53.8, 46.6, 25.1 ppm; **HRMS** (ESI+): C₂₆H₂₁NO₅Na⁺ [M+Na]⁺, *m/z* ber.: 450.1312; gef.: 450.1313.

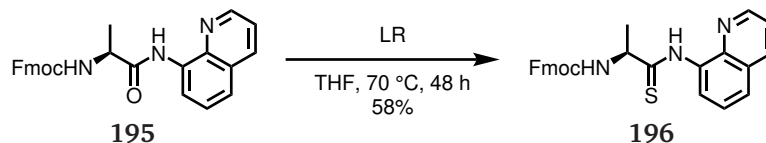
Fmoc-Ala-8AQ



1.43 g (4.34 mmol, 1.3 eq) Fmoc-Ala-OH Monohydrat wurde mit 0.50 g (3.47 mmol) 8AQ und 84.7 mg (0.69 mmol, 20 mol%) DMAP versetzt, in 30 mL DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde mit 2.26 g (11.8 mmol, 3.5 eq) EDC in einer Portion versetzt und vier Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde Wasser hinzugefügt und die Mischung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit *brine* gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc 5:1) lieferte 1.48 g (3.38 mmol, 98%) Fmoc-Ala-8AQ (**195**) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), δ = 10.26 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 2H), 8.17 (dd, 8.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 5.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.55-4.32 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

Fmoc-Ala^S-8AQ



Es wurden 0.20 g (0.48 mmol) des Amids **195** und 0.28 g (0.69 mmol, 1.5 eq) LR in 2.2 mL THF suspendiert und im *sealed tube* bei 70 °C für zwei Tage erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurden flüchtige Bestandteile entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/EtOAc 10:1). Es wurden 0.12 g (0.26 mmol, 58%) des Thioamids **196** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃), δ = 11.92 (s, 1H), 9.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.58 (m, 6H), 7.56 (dd, J = 8.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 4H), 6.23-6.05 (m, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.51-4.13 (m, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

7.3 Peptidsynthesen

7.3.1 ACTH-Peptide

Nle-Pro-phe-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (GPS1573/ g-LNP001)

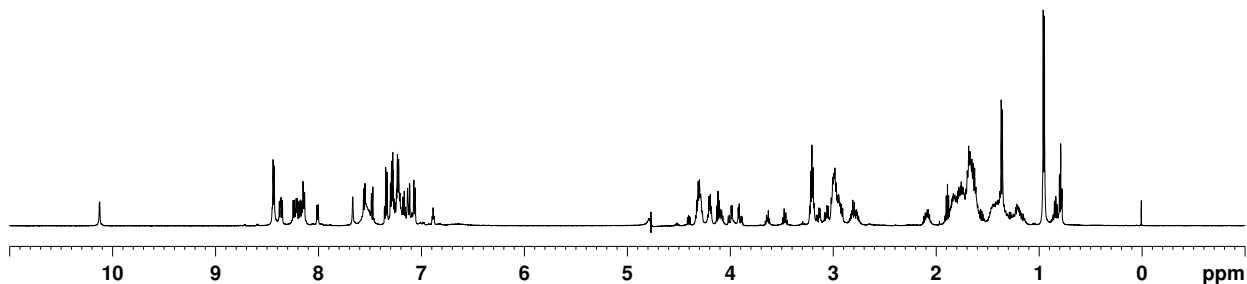


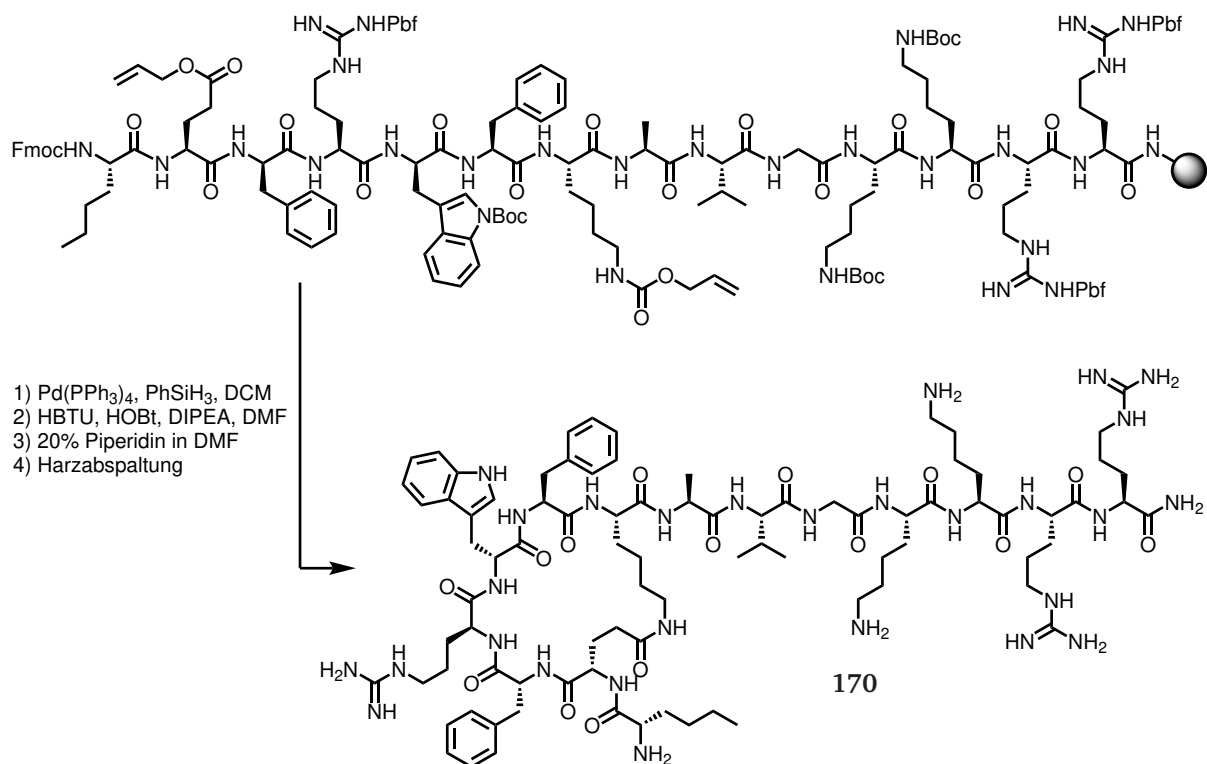
Tabelle 7.1: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.18	1.70, 1.58	$\gamma = 1.18; \delta = 0.78$
Pro ²	-	4.38	2.09, 1.56	$\gamma = 1.88; \delta = 3.63, 3.45$
phe ³	8.35	4.65	3.07, 2.96	$o = 7.22; m = 7.33; p = 7.33$
Arg ⁴	8.17	4.09	1.37, 1.26	$\gamma = 0.81; \delta = 2.78$
trp ⁵	8.13	4.61	3.15, 2.99	$\delta^1 = 7.11; \epsilon^1 = 10.13; \epsilon^3 = 7.47; \zeta^2 = 7.55; \zeta^3 = 7.23; \eta^2 = 7.16$
Phe ⁶	8.00	4.51	2.92, 2.79	$o = 7.06; m = 7.28; p = 7.28$
Lys ⁷	8.15	4.19	1.70	$\gamma = 1.32; \delta = 1.64; \epsilon = X$
Ala ⁸	8.20	4.30	1.35	-
Val ⁹	8.14	4.10	2.07	$\gamma = 0.93$
Gly ¹⁰	8.43	3.99, 3.88	-	-
Lys ¹¹	8.23	4.30	1.80	$\gamma = 1.41; \delta = 1.70; \epsilon = 2.99$
Lys ¹²	8.37	4.29	1.78	$\gamma = 1.42; \delta = 1.68; \epsilon = X$
Arg ¹³	8.43	4.31	1.83, 1.78	$\gamma = 1.64; \delta = 3.21$
Arg ¹⁴	8.43	4.31	1.83, 1.78	$\gamma = 1.64; \delta = 3.21; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₆H₁₃₈N₂₈O₁₄H₄ [M+4H]⁴⁺, ber.: 447.7810, gef.: 447.7805.

rp-HPLC: 4.78 min (0.45 mL/min, 10-90% in 8 min, Super C18).

Nle-[Glu-phe-Arg-trp-Phe-Lys]-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (GPS1574/ g-LNP003)



Das Seitenketten-geschützte Peptid wurde mittels konventioneller SPPS automatisiert dargestellt. Nach vollständiger Synthese wurde das Harz aus dem Peptidsynthesizer entfernt und in eine Spritze mit Filterfritte überführt. Zur Entschützung der Allyl- und Alloc-Funktionalitäten wurde das Harz unter Inertgas-Bedingungen mit 28.9 mg (25 µmol, 25 mol%) Pd(PPh₃)₄, 246 µL (2.0 mmol, 20 eq) PhSiH₃, gelöst in 5 mL DCM, für eine Stunde bei Raumtemperatur geschüttelt. Im Anschluss wurde das Harz zwei Mal mit 0.5%-iger Natriumdiethyldithiocarbamat-Lösung in DMF, zwei Mal DMF und zwei Mal DCM gewaschen und getrocknet. 3 mg des Harzes wurden zur Reaktionskontrolle entnommen und 100 µL TFA abgespalten und eingengt. Die Abspaltprobe wurde mit 600 µL DMSO-*d*₆ aufgefüllt, filtriert und NMR-spektroskopisch vermessen. Die vollständige Reaktion wurde durch das Fehlen von olefinischen Signalen verifiziert. Nun wurde das Harz drei Mal mit 228 mg (0.6 mmol, 6 eq) HBTU, 92 mg (0.6 mmol, 6 eq) HOBT und 102 µL (1.2 mmol, 12 eq) DIPEA in 4 mL DMF versetzt und für jeweils 2 h geschüttelt. Nach diesen drei Kupplungen fiel KAISER-Test negativ aus und das Peptid wurde wie beschrieben abgespalten und gereinigt.

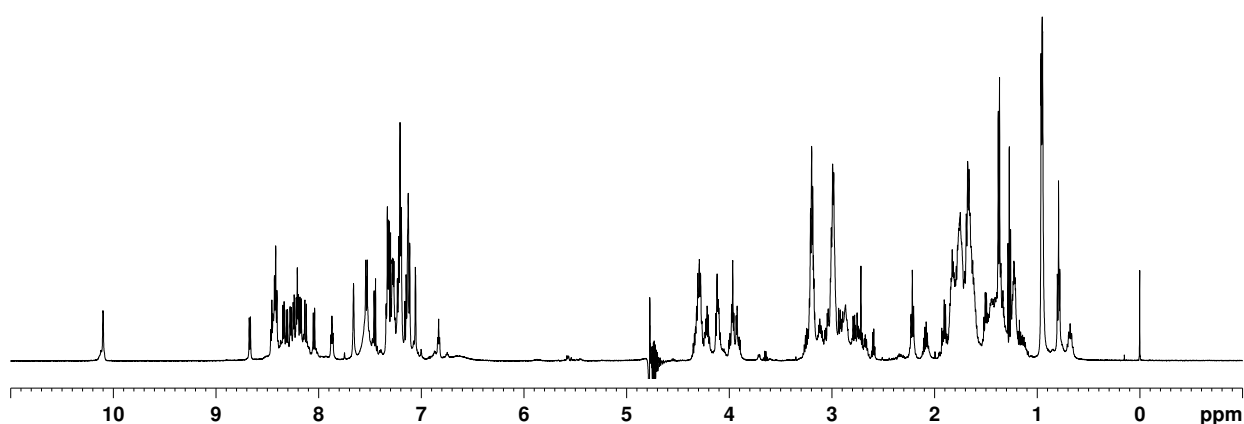


Tabelle 7.2: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D_2O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	3.96	1.75	$\gamma = 1.22$; $\delta = 0.80$
[Glu ²	8.67	4.20	1.90	$\gamma = 2.21$
phe ³	8.20	4.55	2.98	$o = 7.20$; $m = 7.33$; $p = 7.27$
Arg ⁴	8.04	4.09	0.67	$\gamma = 1.24, 1.11$; $\delta = 2.75, 2.67$
trp ⁵	8.17	4.66	3.04, 2.91	$\delta^1 = 7.06$; $\epsilon^1 = 10.11$; $\epsilon^3 = 7.45$; $\zeta^2 = 7.53$; $\zeta^3 = 7.22$; $\eta^2 = 7.14$
Phe ⁶	8.27	4.58	3.00, 2.77	$o = 7.12$; $m = 7.30$; $p = 7.30$
Lys ⁷]	8.30	4.22	1.73, 1.69	$\gamma = 1.33$; $\delta = 1.50$; $\epsilon = 3.25, 3.10$; NH = 7.87
Ala ⁸	8.24	4.33	1.36	-
Val ⁹	8.12	4.12	2.09	$\gamma = 0.95$
Gly ¹⁰	8.45	3.96, 3.91	-	-
Lys ¹¹	8.34	4.26	1.80, 1.73	$\gamma = 1.41$; $\delta = 1.67$; $\epsilon = 2.99$
Lys ¹²	8.34	4.28	1.79, 1.76	$\gamma = 1.42$; $\delta = 1.67$; $\epsilon = 2.99$
Arg ¹³	8.41	4.30	1.84, 1.75	$\gamma = 1.64$; $\delta = 3.20$
Arg ¹⁴	8.43	4.28	1.84, 1.75	$\gamma = 1.64$; $\delta = 3.20$; $\text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{86}\text{H}_{136}\text{N}_{28}\text{O}_{15}\text{H}_3$ $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, ber.: 601.3653, gef.: 601.3637.

rp-HPLC: 5.16 min (0.45 mL/min, 20-60% in 10 min, Super C18).

Nle-Glu-phe-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP006)

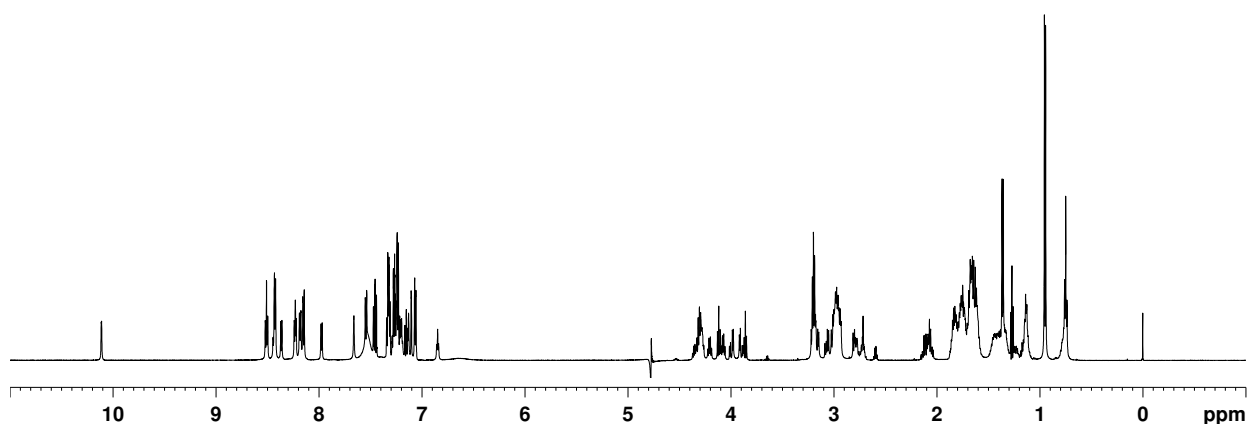


Tabelle 7.3: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	3.86	1.62	$\gamma = 1.13; \delta = 0.75$
Glu ²	8.52	4.35	1.86, 1.76	$\gamma = 2.10$
phe ³	8.50	4.66	3.09, 2.96	$o = 7.24; m = 7.34; p = 7.34$
Arg ⁴	8.18	4.08	1.35, 1.23	$\gamma = 0.77; \delta = 2.79, 2.72$
trp ⁵	8.15	4.63	3.17, 3.01	$\delta^1 = 7.11; \epsilon^1 = 10.12; \epsilon^3 = 7.47; \zeta^2 = 7.55; \zeta^3 = 7.24; \eta^2 = 7.16$
Phe ⁶	7.98	4.53	2.96, 2.81	$o = 7.06; m = 7.27; p = 7.34$
Lys ⁷	8.18	4.22	1.66	$\gamma = 1.34; \delta = 1.76; \epsilon = 2.76$
Ala ⁸	8.23	4.31	1.37	-
Val ⁹	8.15	4.13	2.08	$\gamma = 0.95$
Gly ¹⁰	8.44	4.00, 3.92	-	-
Lys ¹¹	8.24	4.31	1.71	$\gamma = 1.41; \delta = 1.82; \epsilon = 2.99$
Lys ¹²	8.37	1.69	1.43	$\gamma = 1.80; \delta = 1.80; \epsilon = 2.99$
Arg ¹³	8.43	4.31	1.83, 1.77	$\gamma = 1.64; \delta = 3.20$
Arg ¹⁴	8.43	4.31	1.83, 1.77	$\gamma = 1.64; \delta = 3.20; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₆H₁₃₈N₂₈O₁₆H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 910.5496, gef.: 910.5477.

rp-HPLC: 7.39 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

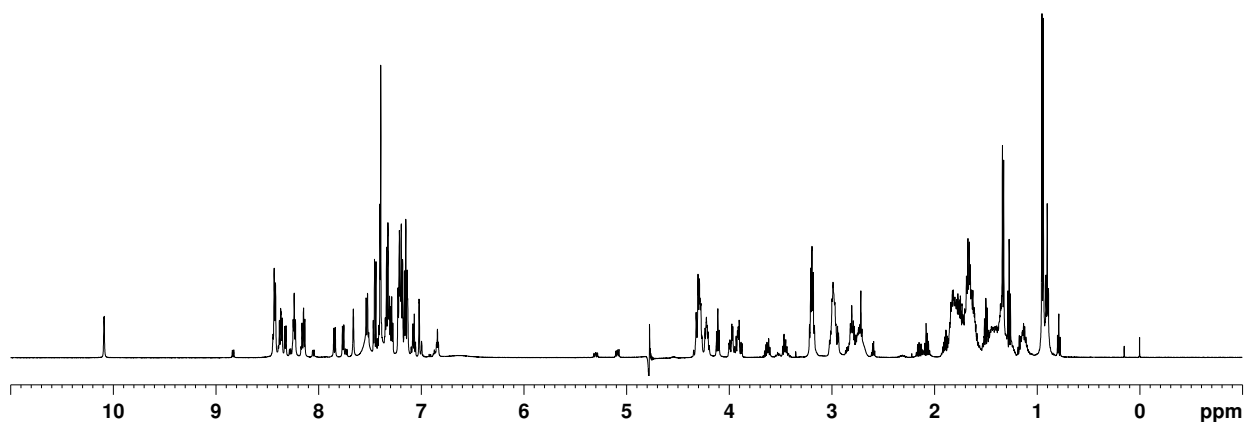
Nle-Pro-Dip-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP007)


Tabelle 7.4: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.22	1.80	$\gamma = 1.33; \delta = 0.89$
Pro ²	-	4.28	2.14, 1.66	$\gamma = 1.86; \delta = 3.62, 3.44$
Dip ³	8.13	5.09	4.30	$o = 7.40; m = 7.31; p = 7.47; o' = 7.22; m' = 7.15; p' = 7.07$
Arg ⁴	7.85	3.92	1.16	$\gamma = 0.90; \delta = 2.79, 2.72$
trp ⁵	7.76	4.54	2.96, 2.79	$\delta^1 = 7.02; \epsilon^1 = 10.10; \epsilon^3 = 7.44; \zeta^2 = 7.52; \zeta^3 = 7.32; \eta^2 = 7.15$
Phe ⁶	8.32	4.71	3.00, 2.80	$o = 7.18; m = 7.32; p = 7.29$
Lys ⁷	8.37	4.20	1.71, 1.63	$\gamma = 1.26; \delta = 1.49; \epsilon = 2.72$
Ala ⁸	8.24	4.29	1.32	-
Val ⁹	8.15	4.11	2.08	$\gamma = 0.95$
Gly ¹⁰	8.43	3.97, 3.88	-	-
Lys ¹¹	8.22	4.29	1.68	$\gamma = 1.38; \delta = 1.81; \epsilon = 2.98$
Lys ¹²	8.35	4.27	1.77, 1.69	$\gamma = 1.43; \delta = 1.75; \epsilon = 2.72$
Arg ¹³	8.42	4.28	1.79	$\gamma = 1.62; \delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.42	4.28	1.79	$\gamma = 1.62; \delta = 3.19; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5690.

rp-HPLC: 5.25 min (0.45 mL/min, 20-60% in 10 min, Super C18).

Nle-His-phe-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP008)

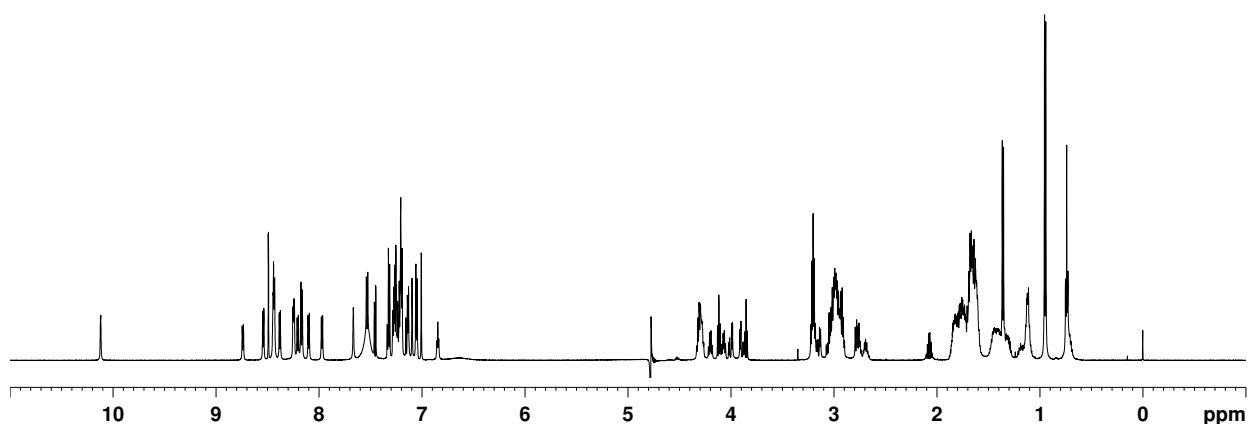


Tabelle 7.5: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	3.84	1.61	$\gamma = 1.12; \delta = 0.73$
His ²	8.74	4.66	3.03	$\delta^2 = 7.00; \epsilon^1 = 8.49$
phe ³	8.54	4.59	2.94	$o = 7.20; m = 7.32; p = 7.32$
Arg ⁴	8.20	4.06	1.31, 1.17	$\gamma = 0.71; \delta = 2.72$
trp ⁵	8.09	4.61	3.14, 2.99	$\delta^1 = 7.10; \epsilon^1 = 10.13; \epsilon^3 = 7.46; \zeta^2 = 7.53; \zeta^3 = 7.23; \eta^2 = 7.15$
Phe ⁶	7.97	4.51	2.93, 2.77	$o = 7.05; m = 7.26; p = 7.26$
Lys ⁷	8.17	4.19	1.64	$\gamma = 1.33; \delta = 1.73; \epsilon = 2.95$
Ala ⁸	8.24	4.30	1.35	-
Val ⁹	8.16	4.11	2.07	$\gamma = 0.94$
Gly ¹⁰	8.44	4.00, 3.89	-	-
Lys ¹¹	8.24	4.30	1.70	$\gamma = 1.39; \delta = 1.80; \epsilon = 2.98$
Lys ¹²	8.38	4.28	1.79	$\gamma = 1.42; \delta = 1.69; \epsilon = 2.98$
Arg ¹³	8.43	4.30	1.85, 1.76	$\gamma = 1.64; \delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.43	4.30	1.85, 1.76	$\gamma = 1.64; \delta = 3.19; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₇H₁₃₈N₃₀O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 914.5577, gef.: 914.5582.

rp-HPLC: 7.39 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

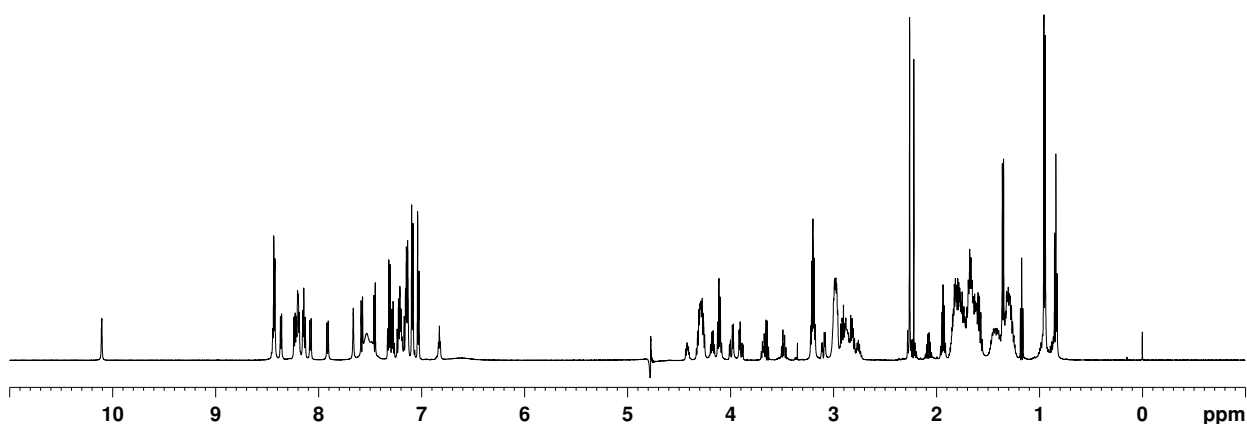
Nle-Pro-Tol-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-GKP001)


Tabelle 7.6: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.26	1.79	$\gamma = 1.28; \delta = 0.83$
Pro ²	-	4.41	2.22, 1.80	$\gamma = 1.93; \delta = 3.67, 3.49$
Tol ³	8.15	4.41	2.97, 2.89	$o = 7.03; m = 7.09; p\text{-CH}_3 = 2.26$
Arg ⁴	7.91	4.10	0.97, 0.86	$\gamma = 1.29; \delta = 2.79$
trp ⁵	8.07	4.66	3.10, 2.91	$\delta^1 = 7.10; \epsilon^1 = 10.10; \epsilon^3 = 7.46; \zeta^2 = 7.58; \zeta^3 = 7.23; \eta^2 = 7.16$
Phe ⁶	8.19	4.58	2.99, 2.80	$o = 7.14; m = 7.30; p = 7.30$
Lys ⁷	8.21	4.17	1.60	$\gamma = 1.28; \delta = 1.69; \epsilon = 2.98$
Ala ⁸	8.20	4.29	1.35	-
Val ⁹	8.13	4.11	2.08	$\gamma = 0.93$
Gly ¹⁰	8.44	3.99, 3.89	-	-
Lys ¹¹	8.23	4.28	1.69	$\gamma = 1.40; \delta = 1.80; \epsilon = 2.98$
Lys ¹²	8.36	4.28	1.77	$\gamma = 1.43; \delta = 1.68; \epsilon = 2.99$
Arg ¹³	8.43	4.28	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.43	4.28	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.19; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₇H₁₄₀N₂₈O₁₄H [M+H]⁺, ber.: 1802.1177, gef.: 1802.1183.

rp-HPLC: 8.84 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-GKP002/ACTH-Teilsequenz)

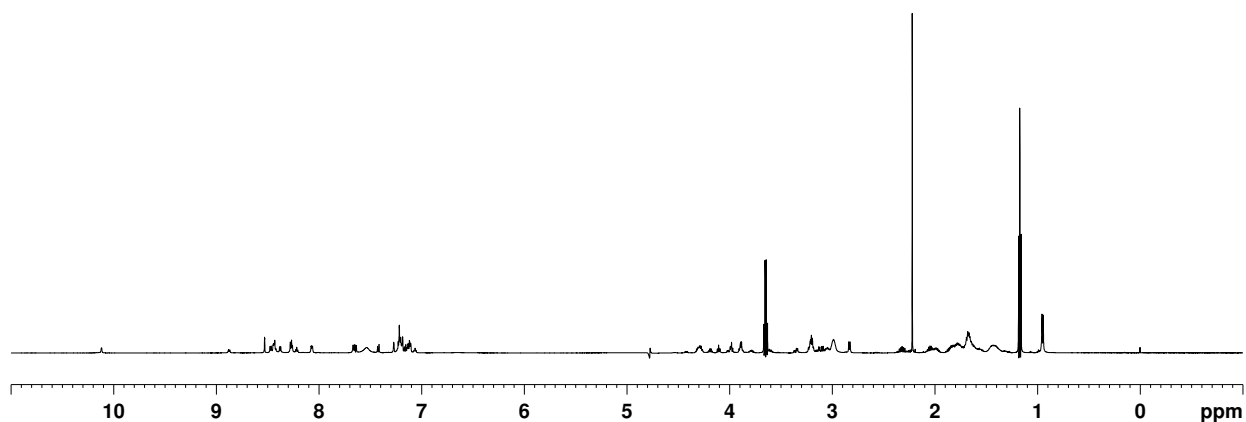


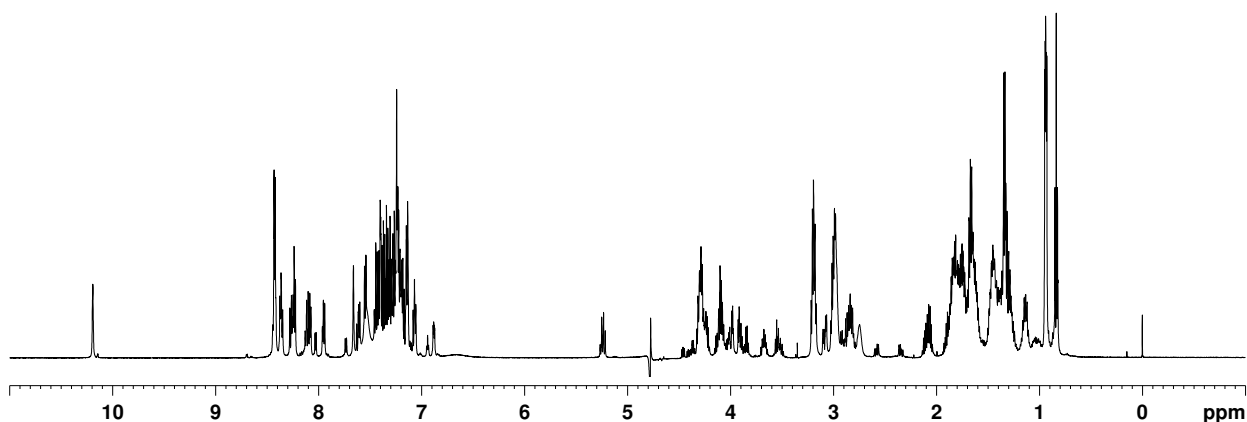
Tabelle 7.7: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Glu ¹	X	3.97	2.02	$\gamma = 2.31$
His ²	8.88	4.68	3.11	$\delta^2 = 7.18; \epsilon^1 = 8.53$
Phe ³	8.47	4.53	2.84	$o = 7.11; m = 7.23; p = 7.23$
Arg ⁴	8.27	4.18	1.34	$\gamma = 1.56; \delta = 3.03$
Trp ⁵	8.07	4.67	3.35, 3.22	$\delta^1 = 7.27; \epsilon^1 = 10.13; \epsilon^3 = 7.42; \zeta^2 = 7.64; \zeta^3 = 7.22; \eta^2 = 7.16$
Gly ⁶	8.22	3.89	-	-
Lys ⁷	8.07	4.53	1.79	$\gamma = 1.44; \delta = 1.67; \epsilon = 3.00$
Pro ⁸	-	4.42	2.24, 1.87	$\gamma = 1.99; \delta = 3.78, 3.60$
Val ⁹	8.27	4.09	2.04	$\gamma = 0.95$
Gly ¹⁰	8.43	3.99, 3.87	-	-
Lys ¹¹	8.26	4.30	1.68	$\gamma = 1.41; \delta = 1.81; \epsilon = 3.02$
Lys ¹²	8.38	4.28	1.69	$\gamma = 1.43; \delta = 1.76; \epsilon = 2.97$
Arg ¹³	8.44	4.28	1.84, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.20$
Arg ¹⁴	8.44	4.28	1.84, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.20; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₁H₁₃₀N₃₀O₁₆H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 890.5213, gef.: 890.5215.

rp-HPLC: 6.00 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Nle-Pro-phe-Arg-wsf-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP009, *rac*-wsf)



¹H-NMR-Spektrum: 600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1.

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5707.

***rp*-HPLC:** 9.49 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Nle-Pro-Nal-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP021)

HPLC-MS (ESI+): für C₉₀H₁₄₀N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 919.5625, gef.: 919.5643.

***rp*-HPLC:** 9.04 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Nle-Pro-Bfa-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP022)

HPLC-MS (ESI+): für C₈₈H₁₃₈N₂₈O₁₅H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 914.5521, gef.: 914.5543.

***rp*-HPLC:** 8.67 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Nle-Pro-Phg-Arg-trp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP023)

HPLC-MS (ESI+): für C₈₅H₁₃₆N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 887.5468, gef.: 887.5490.

***rp*-HPLC:** 7.86 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

Nle-Pro-phe-Arg-Wsf-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP025)

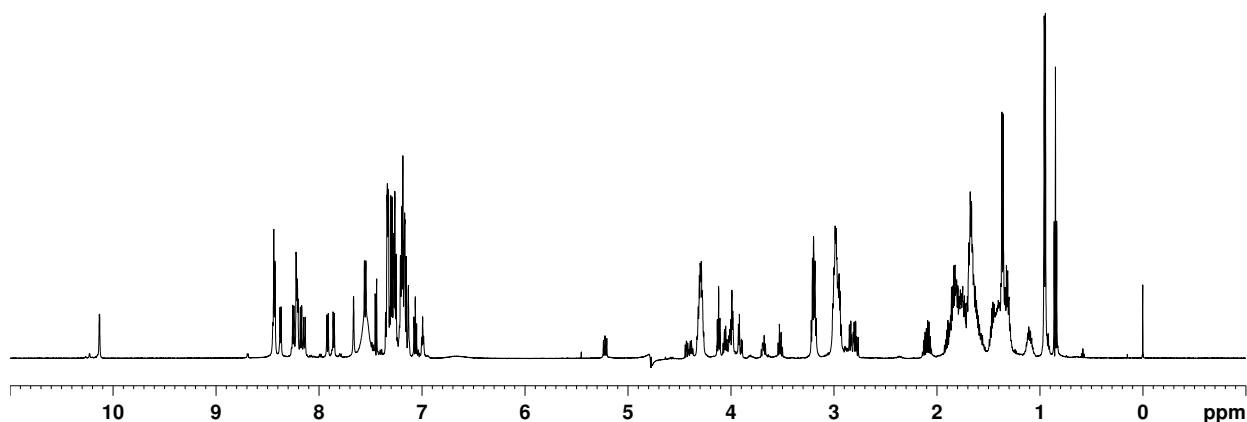


Tabelle 7.8: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.28	1.84	$\gamma = 1.33; \delta = 0.85$
Pro ²	-	4.42	2.12, 1.47	$\gamma = 1.88; \delta = 3.69, 3.53$
phe ³	8.21	4.58	2.99, 2.78	$o = 7.18; m = X; p = X$
Arg ⁴	7.91	4.06	1.40; 1.32	$\gamma = 1.10; \delta = 2.95$
Wsf ⁵	8.20	5.22	4.65	$o = 7.33; m = X; p = X; \delta^1 = 7.33; \epsilon^1 = 10.13; \epsilon^3 = 7.45; \zeta^2 = 7.55; \zeta^3 = 7.19; \eta^2 = 7.06$
Phe ⁶	8.34	4.39	2.97, 2.83	$o = 7.16; m = X; p = X$
Lys ⁷	7.86	4.00	1.68	$\gamma = 1.32; \delta = 1.58; \epsilon = 2.99$
Ala ⁸	8.21	4.30	1.36	-
Val ⁹	8.17	4.12	2.09	$\gamma = 0.96$
Gly ¹⁰	8.43	4.00, 3.91	-	-
Lys ¹¹	8.24	4.30	1.81	$\gamma = 1.32; \delta = 1.58; \epsilon = 2.99$
Lys ¹²	8.37	4.28	1.79	$\gamma = 1.42; \delta = 1.68; \epsilon = 2.99$
Arg ¹³	8.43	4.30	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.20$
Arg ¹⁴	8.43	4.30	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.20; \text{NH}_2 = 7.66, 7.12$

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5733.

rp-HPLC: 8.01 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, SuperPhenylHexyl).

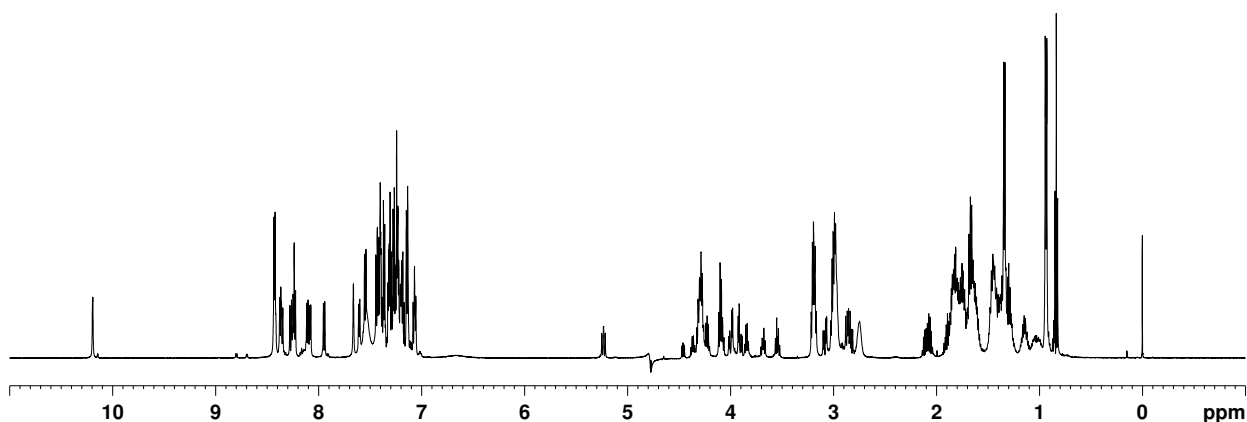
Nle-Pro-phe-Arg-Wrf-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP026)


Tabelle 7.9: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.28	1.81	$\gamma = 1.31; \delta = 0.83$
Pro ²	-	4.46	2.09, 1.44	$\gamma = 1.88; \delta = 3.69, 3.54$
phe ³	8.23	4.65	3.08, 2.83	$o = 7.24; m = 7.37; p = 7.31$
Arg ⁴	7.94	4.08	1.35	$\gamma = 1.15; \delta = 3.00$
Wrf ⁵	8.27	5.23	4.65	$o = 7.40; m = 7.30; p = 7.23; \delta^1 = 7.39; \epsilon^1 = 10.19; \epsilon^3 = 7.44; \zeta^2 = 7.55; \zeta^3 = 7.19; \eta^2 = 7.08$
Phe ⁶	8.35	4.36	3.00, 2.85	$o = 7.14; m = 7.26; p = 7.26$
Lys ⁷	7.60	3.84	1.45	$\gamma = 1.03; \delta = 1.28; \epsilon = 2.74$
Ala ⁸	8.08	4.23	1.34	-
Val ⁹	8.11	4.10	2.06	$\gamma = 0.94$
Gly ¹⁰	8.42	3.99, 3.91	-	-
Lys ¹¹	8.24	4.28	1.81	$\gamma = 1.41; \delta = 1.70; \epsilon = 2.97$
Lys ¹²	8.37	4.28	1.77	$\gamma = 1.42; \delta = 1.66; \epsilon = 2.99$
Arg ¹³	8.42	4.29	1.84, 1.76	$\gamma = 1.62; \delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.42	4.29	1.84, 1.76	$\gamma = 1.62; \delta = 3.19; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5733.

rp-HPLC: 7.52 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, SuperPhenylHexyl).

Nle-Pro-phe-Arg-wrf-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LKP001)

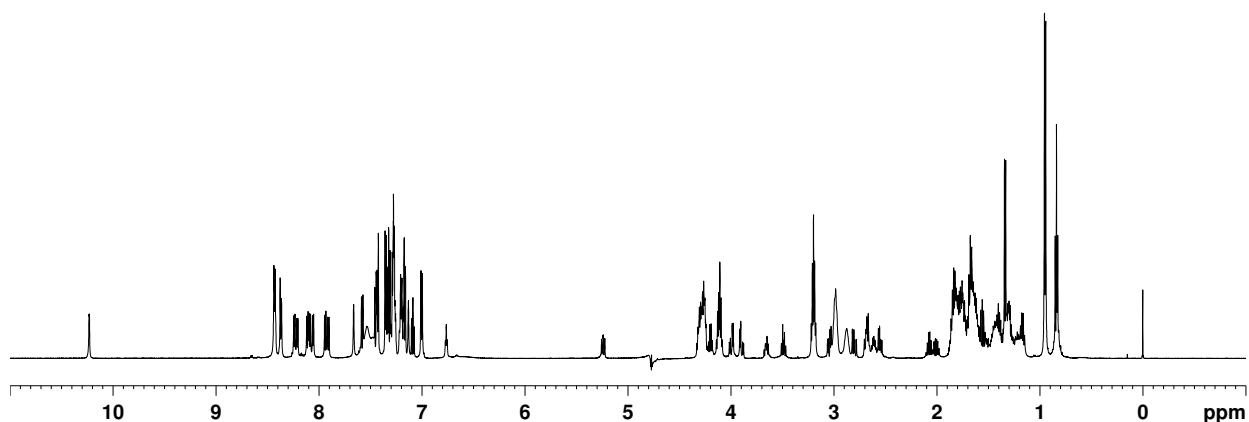


Tabelle 7.10: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.26	1.78	$\gamma = 1.31; \delta = 0.83$
Pro ²	-	4.24	2.00, 1.37	$\gamma = 1.82; \delta = 3.64, 3.48$
phe ³	8.08	4.64	3.05, 2.80	$o = 7.16; m = X; p = X$
Arg ⁴	7.94	4.13	1.17	$\gamma = 0.82; \delta = 2.68, 2.60$
wrf ⁵	8.36	5.23	4.71	$o = 7.43; m = X; p = X; \delta^1 = 7.36; \epsilon^1 = 10.23; \epsilon^3 = 7.45; \zeta^2 = 7.58; \zeta^3 = 7.20; \eta^2 = 7.09$
Phe ⁶	8.21	4.20	2.68, 2.55	$o = 7.00; m = 7.27; p = 7.33$
Lys ⁷	7.91	4.11	1.66	$\gamma = 1.21; \delta = 1.54; \epsilon = 2.88$
Ala ⁸	8.05	4.24	1.34	-
Val ⁹	8.11	4.10	2.07	$\gamma = 0.94$
Gly ¹⁰	8.43	4.00, 3.89	-	-
Lys ¹¹	8.23	4.30	1.81	$\gamma = 1.41; \delta = 1.71; \epsilon = 2.98$
Lys ¹²	8.37	4.28	1.79	$\gamma = 1.42; \delta = 1.67; \epsilon = 2.98$
Arg ¹³	8.43	4.29	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.43	4.29	1.83, 1.76	$\gamma = 1.63; \delta = 3.19; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5735.

rp-HPLC: 7.93 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, SuperPhenylHexyl).

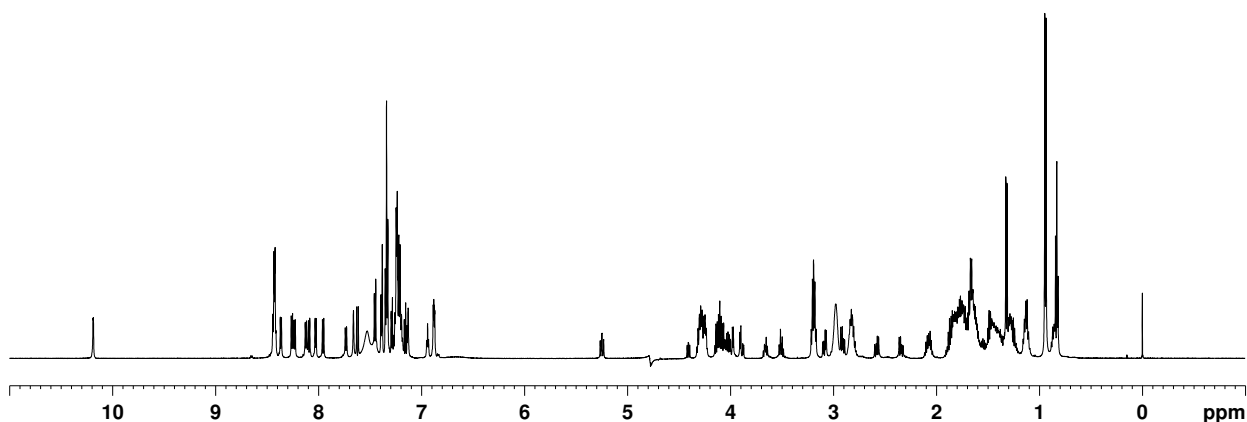
Nle-Pro-phe-Arg-wsf-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LKP002)


Tabelle 7.11: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.24	1.78, 1.71	$\gamma = 1.26$; $\delta = 0.83$
Pro ²	-	4.41	2.08, 1.47	$\gamma = 1.87$; $\delta = 3.66, 3.50$
phe ³	8.25	4.68	3.09, 2.91	$o = 7.21$; $m = X$; $p = X$
Arg ⁴	7.95	4.14	1.15	$\gamma = 0.85$; $\delta = 2.82$
wsf ⁵	8.44	5.25	4.69	$o = 7.38$; $m = 7.34$; $p = 7.29$; $\delta^1 = 7.34$; $\epsilon^1 = 10.19$; $\epsilon^3 = 7.45$; $\zeta^2 = 7.62$; $\zeta^3 = 7.24$; $\eta^2 = 7.16$
Phe ⁶	8.12	4.09	2.59, 2.35	$o = 6.88$; $m = 7.24$; $p = X$
Lys ⁷	7.73	4.03	1.54, 1.48	$\gamma = 1.12$; $\delta = 1.35$; $\epsilon = 2.89$
Ala ⁸	8.03	4.24	1.32	-
Val ⁹	8.09	4.10	2.08	$\gamma = 0.94$
Gly ¹⁰	8.42	3.99, 3.90	-	-
Lys ¹¹	8.23	4.30	1.81	$\gamma = 1.40$; $\delta = 1.68$; $\epsilon = 2.98$
Lys ¹²	8.36	4.29	1.78	$\gamma = 1.41$; $\delta = 1.70$; $\epsilon = 2.97$
Arg ¹³	8.42	4.29	1.84, 1.75	$\gamma = 1.62$; $\delta = 3.19$
Arg ¹⁴	8.42	4.29	1.84, 1.75	$\gamma = 1.62$; $\delta = 3.19$; NH ₂ = 7.66, 7.13

HPLC-MS (ESI+): für C₉₂H₁₄₂N₂₈O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 932.5703, gef.: 932.5734.

rp-HPLC: 7.53 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, SuperPhenylHexyl).

Nle-Pro-phe-Arg-Fsp-Phe-Lys-Ala-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-NH₂ (g-LNP027)

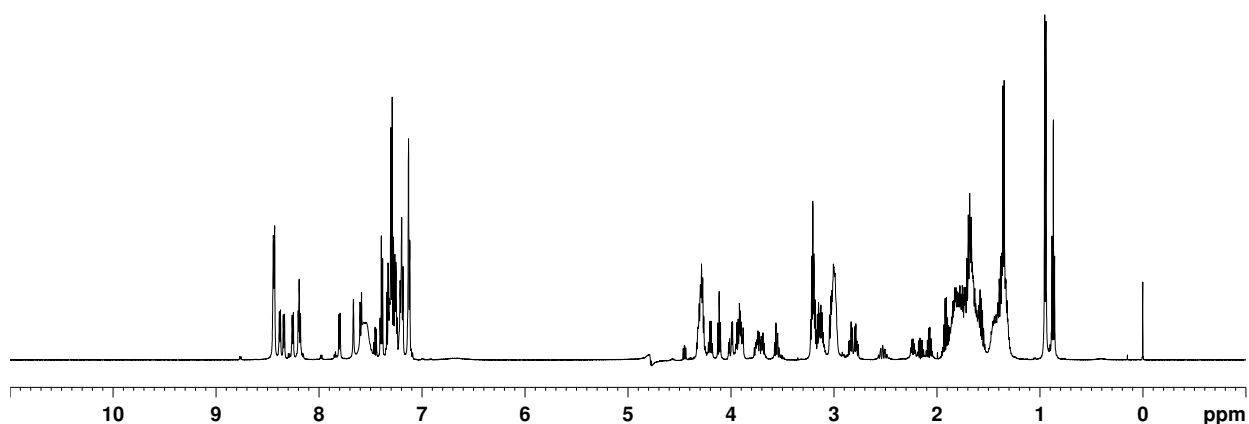


Tabelle 7.12: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Nle ¹	X	4.29	1.89, 1.79	$\gamma = 1.33; \delta = 0.87$
Pro ²	-	4.44	2.16, 1.57	$\gamma = 1.91; \delta = 3.70, 3.54$
phe ³	8.43	4.73	3.17, 3.03	$o = 7.29; m = 7.31; p = 7.29$
Arg ⁴	8.34	4.57	1.72, 1.59	$\gamma = 1.37; \delta = 3.13$
Fsp ⁵	-	4.69	3.74	$\gamma = 2.52, 2.23; \delta = 3.89, 3.73; o = 7.19; m = 7.29; p = 7.29$
Phe ⁶	7.59	4.20	2.82	$o = 7.12; m = 7.29; p = 7.45$
Lys ⁷	7.80	3.93	1.68	$\gamma = 1.33; \delta = 1.57; \epsilon = 2.89$
Ala ⁸	8.19	4.27	1.34	-
Val ⁹	8.18	4.10	2.08	$\gamma = 0.94$
Gly ¹⁰	8.44	4.00, 3.89	-	-
Lys ¹¹	8.25	4.31	1.73, 1.69	$\gamma = 1.42; \delta = 1.82; \epsilon = 3.00$
Lys ¹²	8.34	4.56	1.57	$\gamma = 1.39; \delta = 1.71; \epsilon = 3.11$
Arg ¹³	8.43	4.29	1.84, 1.78	$\gamma = 1.64; \delta = 3.16$
Arg ¹⁴	8.44	4.32	1.84, 1.78	$\gamma = 1.64; \delta = 3.16; \text{NH}_2 = 7.66, 7.13$

HPLC-MS (ESI+): für C₈₆H₁₃₉N₂₇O₁₄H₂ [M+2H]²⁺, ber.: 888.0570, gef.: 888.0599.

rp-HPLC: 6.81 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, SuperPhenylHexyl).

7.3.2 Enkephalin-Peptide

Tyr-Gly-Gly-Wrf-Leu (g-LNP012)

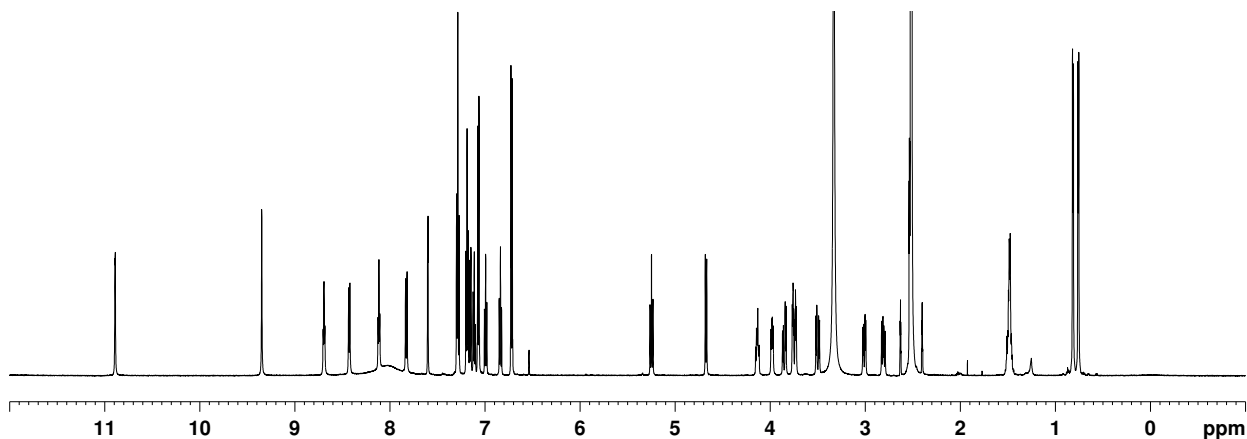


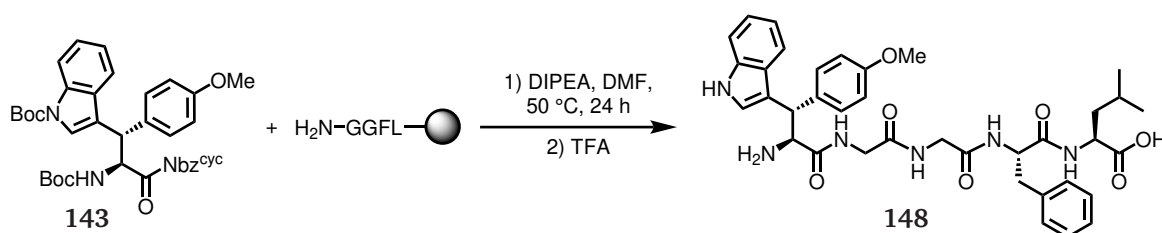
Tabelle 7.13: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem ^1H -NMR- und HSQC-Spektrum (600 MHz, 300 K, $\text{DMSO}-d_6$. X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden).

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Tyr ¹	8.02	3.97	3.00, 2.79	$o = 6.70$; $m = 7.06$; OH = 9.34
Gly ²	8.68	3.73, 3.49	-	-
Gly ³	8.10	3.84, 3.49	-	-
Wrf ⁴	7.81	5.23	4.66	$o = 7.28$; $m = 7.17$; $p = 7.10$; $\delta^1 = 7.58$; $\epsilon^1 = 10.87$; $\epsilon^3 = 7.26$; $\zeta^2 = 7.14$; $\zeta^3 = 6.98$; $\eta^2 = 6.83$
Leu ⁵	8.41	4.13	1.47	$\gamma = 1.47$; $\delta = 0.80, 0.75$

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_7\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber.: 671.3188, gef.: 671.3209.

rp-HPLC: 6.67 min (0.45 mL/min, 20-60% in 10 min, Super C18).

Wsy(Me)-Gly-Gly-Phe-Leu (g-LNP015)



Das 2-CTC-harzgebundene H-Gly-Gly-Phe-Leu-OH wurde im 0.1 mmol Maßstab am LIBERTY BLUE synthetisiert. Der Ansatz wurde dann halbiert, sodass 0.05 mmol des harzgebundenen Peptids im Rundkolben mit 375 μ L DMF, 50.0 mg (75 μ mol, 1.5 eq) des Aktivesters **143** und 17 μ L (0.1 mmol, 2.0 eq) DIPEA versetzt wurden. Die Mischung wurde dann über Nacht bei 50 °C im Rotationsverdampfer rotiert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Harz mit DCM in eine Fritte überführt und drei Mal mit DMF und drei Mal mit DCM gewaschen. Das Harz wurde dann unter Vakuum getrocknet und das Peptid mit TFA abgespalten und eingeeengt. Das Rohpeptid wurde mittels präparativer HPLC gereinigt und die Produktfraktionen wurden lyophilisiert.

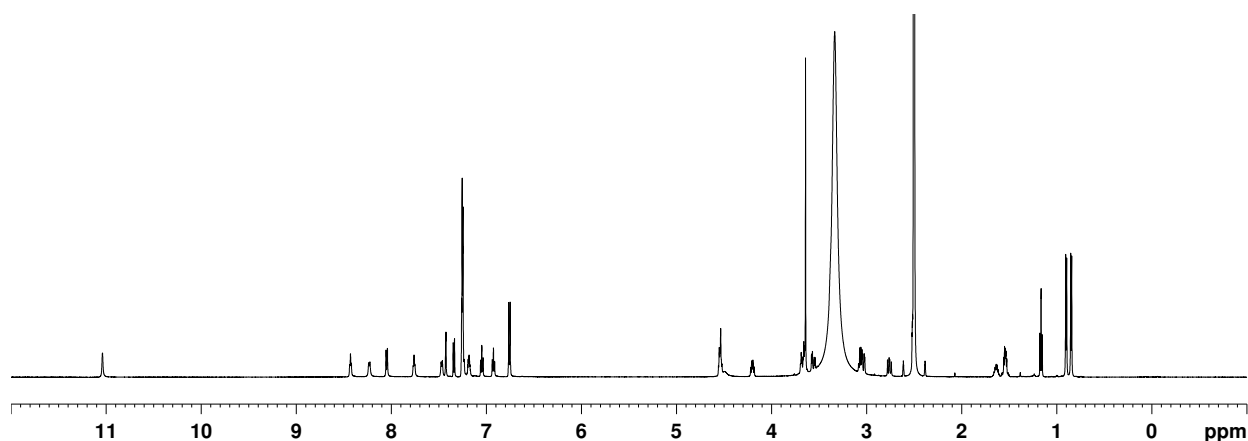


Tabelle 7.14: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem ^1H -NMR- und HSQC-Spektrum (600 MHz, 300 K, $\text{DMSO}-d_6$. X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

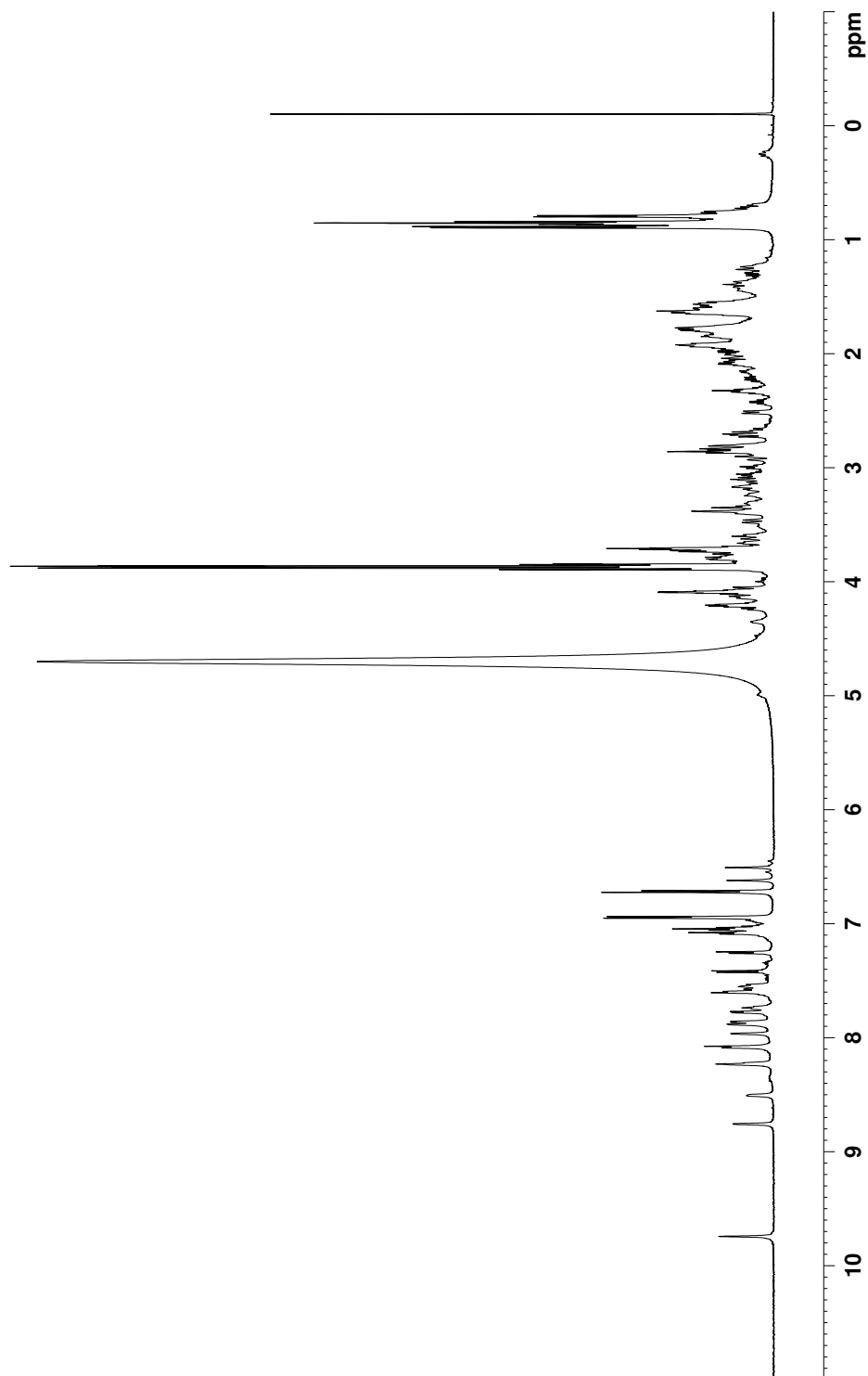
Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Wsy ¹	X	4.54	4.54	$o = 6.75; m = 7.24; p\text{-OCH}_3 = 3.64; \delta^1 = 7.43; \epsilon^1 = 11.03; \epsilon^3 = 7.47; \zeta^2 = 7.34; \zeta^3 = 6.93; \eta^2 = 7.05$
Gly ²	8.42	3.68, 3.36	-	-
Gly ³	7.76	3.66, 3.56	-	-
Phe ⁴	8.04	4.54	3.05, 2.76	$o = 7.24; m = 7.24; p = 7.18$
Leu ⁵	8.23	4.20	1.54	$\gamma = 1.63; \delta = 0.89, 0.84$

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_7\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ber.: 685.3344, gef.: 685.3339.

rp-HPLC: 7.50 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, Super C18).

7.3.3 Trp-cages

NLYIQWLKDGGPSSGRPPPS (g-LNP011)



^1H -NMR-Spektrum: 600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D $_2$ O 6:3:1.

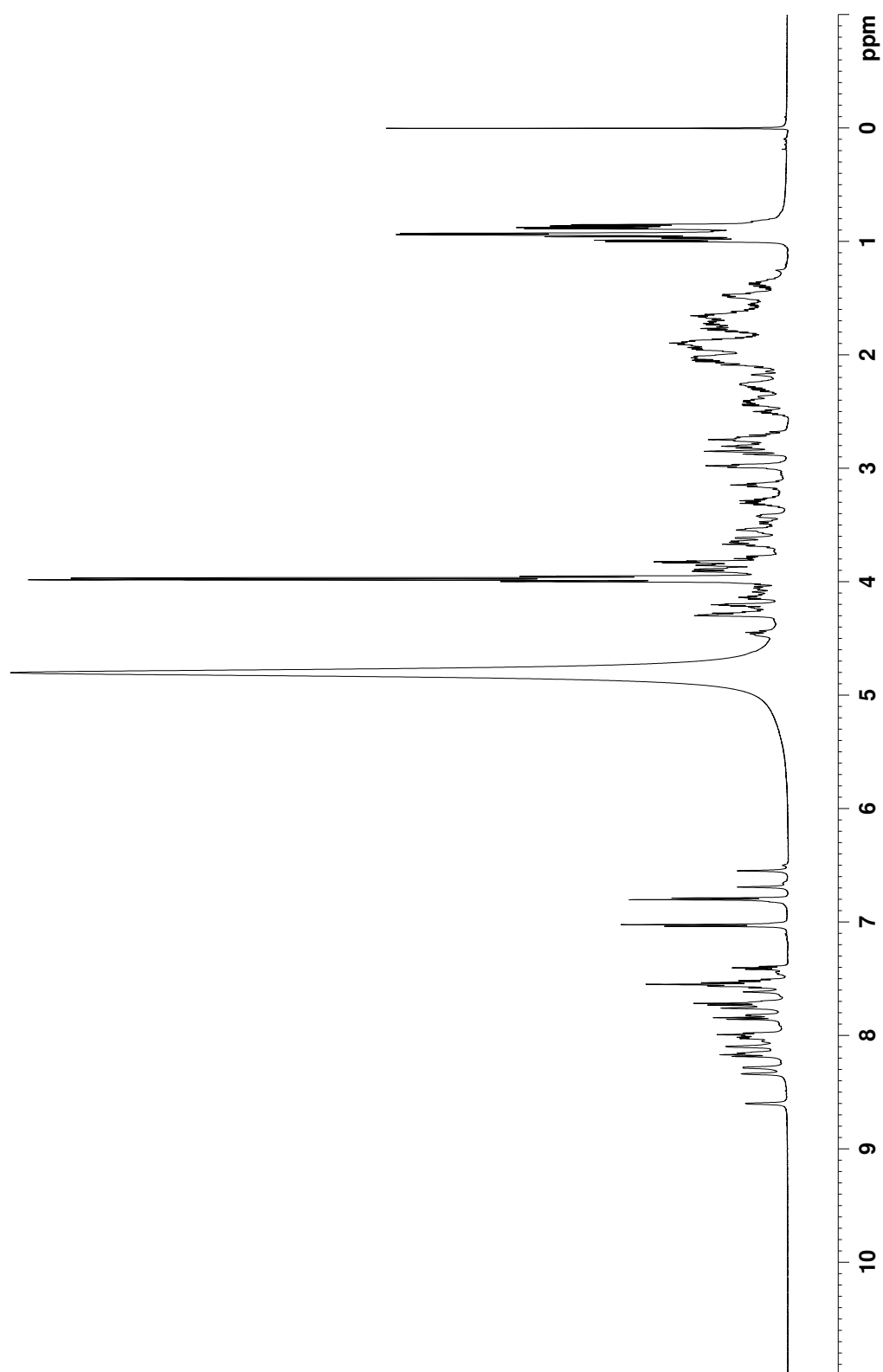
Tabelle 7.15: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Asn ¹	X	3.81	2.92, 2.81	NH ₂ = 7.69, 6.60
Leu ²	8.17	4.20	X	γ = X; δ = X
Tyr ³	8.32	4.24	3.20	o = 6.82; m = 7.05
Ile ⁴	7.95	3.82	2.03	γ^1 = 1.72, 1.44; γ^2 = 0.98, δ = 0.94
Gln ⁵	8.06	3.88	2.22	γ = 2.43; NH ₂ = 7.70, 6.72
Trp ⁶	7.99	4.30	3.72, 3.28	δ^1 = 7.05; ϵ^1 = 9.75; ϵ^3 = 7.36; ζ^2 = 7.19; ζ^3 = 7.16; η^2 = 7.14
Leu ⁷	8.34	3.49	2.14, 1.37	γ = 1.89; δ = 0.96, 0.90
Lys ⁸	8.85	3.91	1.95	γ = 1.69; δ = 1.47; ϵ = 2.96
Asp ⁹	7.88	4.67	2.95, 2.79	-
Gly ¹⁰	7.66	4.24, 3.47	-	-
Gly ¹¹	8.60	3.02, 0.82	-	-
Pro ¹²	-	X	X	γ = X; δ = X
Ser ¹³	7.72	4.26	3.89	-
Ser ¹⁴	7.64	4.46	3.98	-
Gly ¹⁵	7.83	4.34, 3.79	-	-
Arg ¹⁶	8.18	5.09	1.93, 1.87	γ = 1.71; δ = 3.30
Pro ¹⁷	-	X	X	γ = X; δ = X
Pro ¹⁸	-	3.46	1.34, 0.36	γ = 1.73, 1.55; δ = 2.62
Pro ¹⁹	-	4.31	X	γ = X; δ = X
Ser ²⁰	7.52	4.21	3.81	-

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{98}\text{H}_{149}\text{N}_{27}\text{O}_{29}\text{H}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, ber.: 1085.0580, gef.: 1085.0605.

***rp*-HPLC:** 4.94 min (0.45 mL/min, 20-60% in 10 min, Super C18).

NLYIQ-Nal-LKDGGPSSGRPPPS (g-APP001)



^1H -NMR-Spektrum: 600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1.

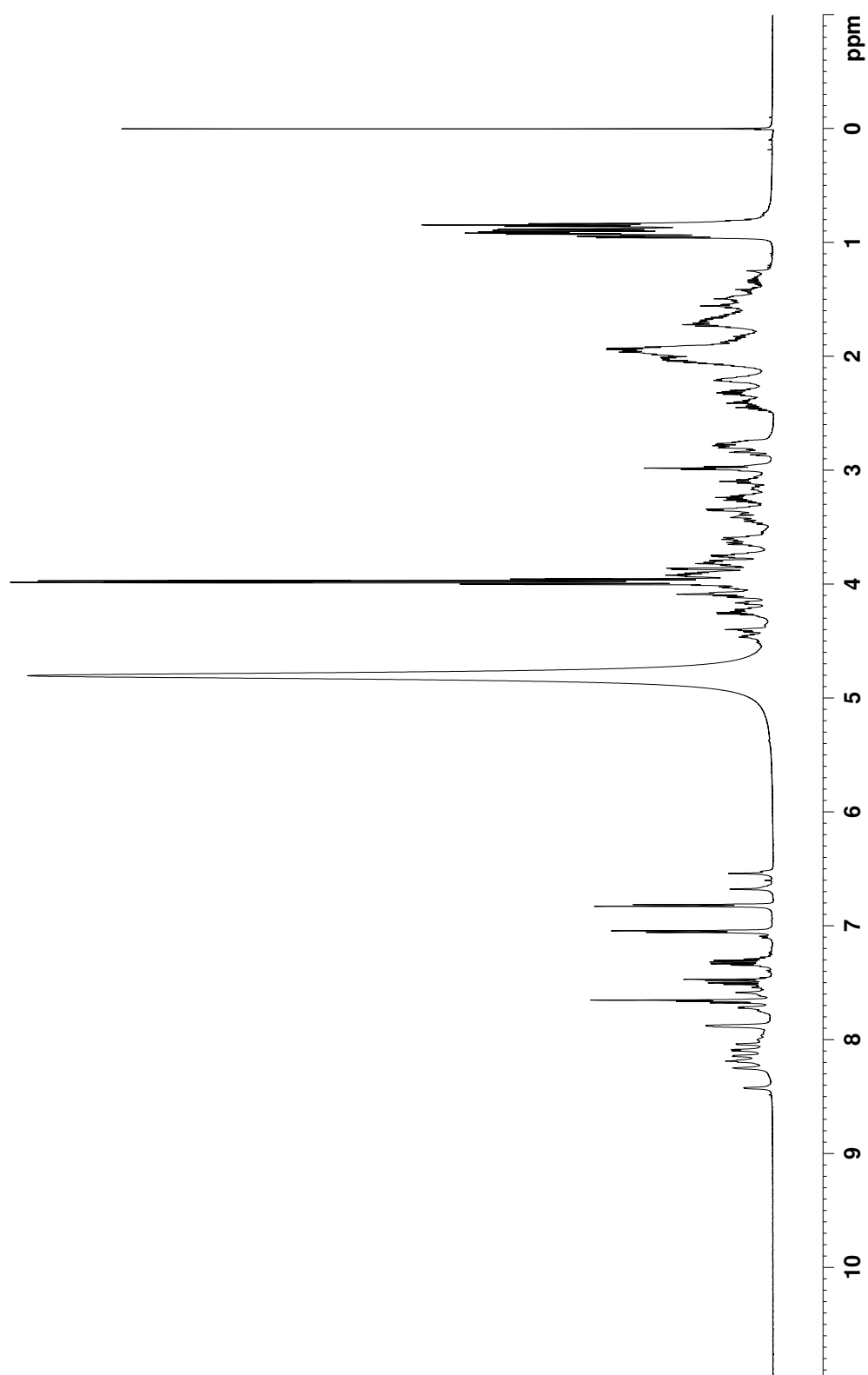
Tabelle 7.16: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Asn ¹	X	3.78	2.87, 2.80	NH ₂ = 7.61, 6.55
Leu ²	7.61	3.82	1.94	γ = 1.64; δ = 0.93
Tyr ³	7.99	4.26	3.14	o = 6.79; m = 7.03
Ile ⁴	7.82	3.86	2.01	γ^1 = 1.70, 1.39; γ^2 = 0.98, δ = 0.93
Gln ⁵	8.09	3.91	2.24	γ = 2.49, 2.43; NH ₂ = 7.76, 6.69
NaI ⁶	8.34	4.61	4.08, 3.56	8.18; 7.84; 7.72; 7.56; 7.55; 7.51; 7.40
Leu ⁷	8.28	3.61	2.09, 1.47	γ = 1.89; δ = 0.92, 0.86
Lys ⁸	8.60	3.96	1.65	γ = 1.49; δ = 1.95; ϵ = 2.98
Asp ⁹	8.02	4.70	2.86, 2.71	-
Gly ¹⁰	7.70	4.03, 3.62	-	-
Gly ¹¹	8.15	2.39, 2.15	-	-
Pro ¹²	-	X	X	γ = X; δ = X
Ser ¹³	7.74	4.48	3.99, 3.89	-
Ser ¹⁴	8.08	4.20	3.89	-
Gly ¹⁵	8.14	4.24, 3.89	-	-
Arg ¹⁶	7.98	4.81	2.01, 1.91	γ = 1.76; δ = 3.29
Pro ¹⁷	-	X	X	γ = X; δ = X
Pro ¹⁸	-	X	X	γ = X; δ = X
Pro ¹⁹	-	4.29	X	γ = X; δ = X
Ser ²⁰	7.53	4.19	3.82	-

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{100}\text{H}_{150}\text{N}_{26}\text{O}_{29}\text{H}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, ber.: 1090.5604, gef.: 1090.5621.

rp-HPLC: 9.42 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

NLYIQ-Bfa-LKDGGPSSGRPPPS (g-APP002)



^1H -NMR-Spektrum: 600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1.

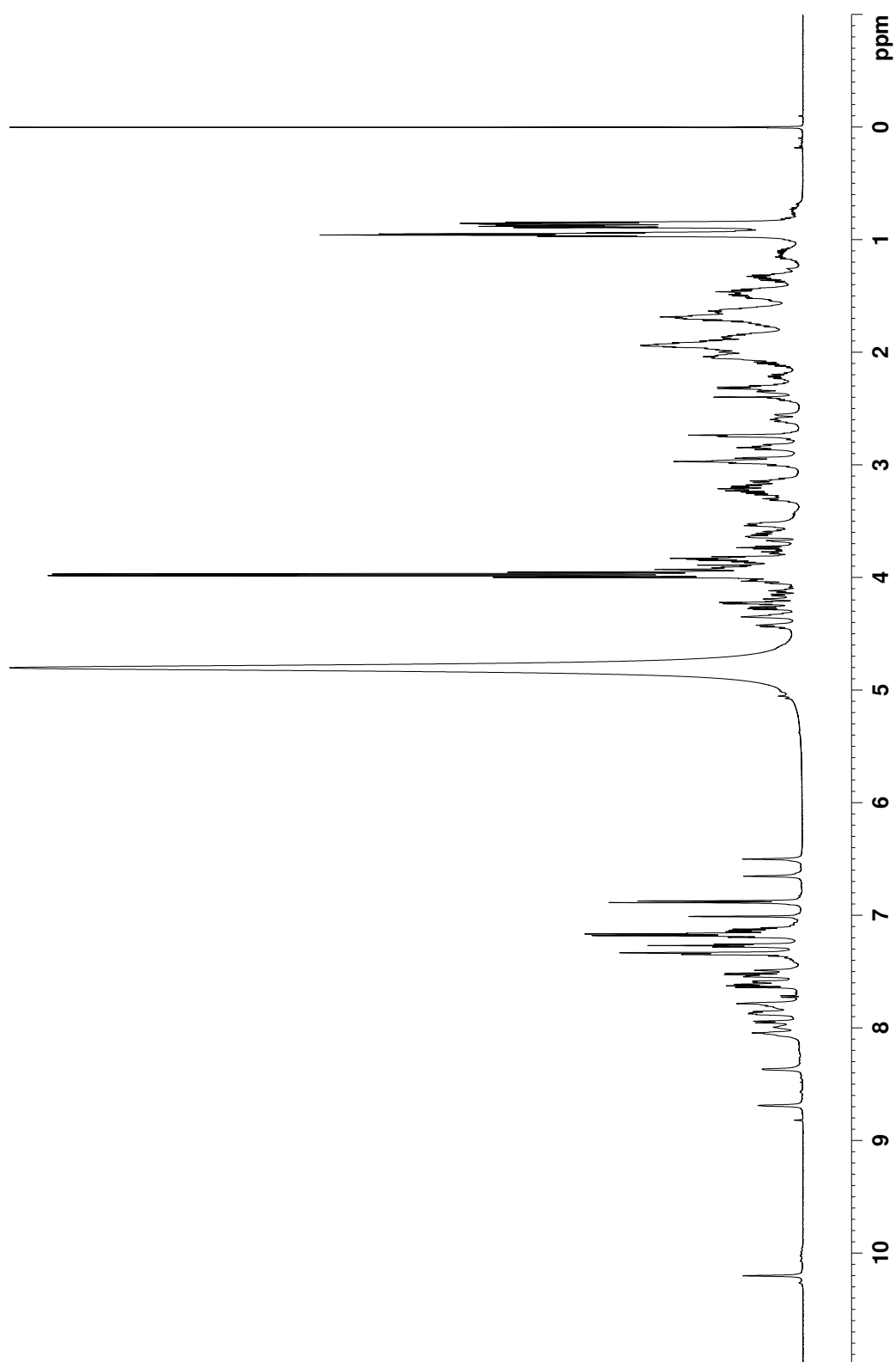
Tabelle 7.17: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Asn ¹	X	X	X	NH ₂ = 7.58, 6.53
Leu ²	7.60	3.79	1.92	γ = 1.30; δ = 0.92
Tyr ³	7.87	4.22	3.09	o = 6.82; m = 7.04
Ile ⁴	7.71	3.78	1.95	γ^1 = 1.65, 1.34; γ^2 = 0.96, δ = 0.92
Gln ⁵	8.04	3.93	2.20	γ = 2.42; NH ₂ = 7.65, 6.67
Bfa ⁶	8.24	4.51	3.43, 3.33	δ^1 = 7.64; ϵ^3 = 7.50; ζ^2 = 7.47; ζ^3 = 7.30; η^2 = 7.33
Leu ⁷	8.13	3.80	1.96, 1.55	γ = 1.75; δ = 0.87, 0.83
Lys ⁸	8.42	4.03	1.93	γ = 1.47; δ = 1.63; ϵ = 2.98
Asp ⁹	8.08	4.71	2.83, 2.75	-
Gly ¹⁰	7.87	4.09, 3.77	-	-
Gly ¹¹	8.18	3.39, 2.96	-	-
Pro ¹²	-	X	X	γ = X; δ = X
Ser ¹³	X	X	X	-
Ser ¹⁴	X	X	X	-
Gly ¹⁵	8.18	4.09, 3.91	-	-
Arg ¹⁶	7.88	4.73	1.93, 1.81	γ = 1.69; δ = 3.24
Pro ¹⁷	-	X	X	γ = X; δ = X
Pro ¹⁸	-	X	X	γ = X; δ = X
Pro ¹⁹	-	4.40	X	γ = X; δ = X
Ser ²⁰	7.67	4.26	3.86	-

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{98}\text{H}_{148}\text{N}_{26}\text{O}_{30}\text{H}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, ber.: 1085.5500, gef.: 1085.5521.

***rp*-HPLC:** 9.14 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

NLYIQ-Wrf-LKDGGPSSGRPPPS (g-LNP013)



^1H -NMR-Spektrum: 600 MHz, 280 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1.

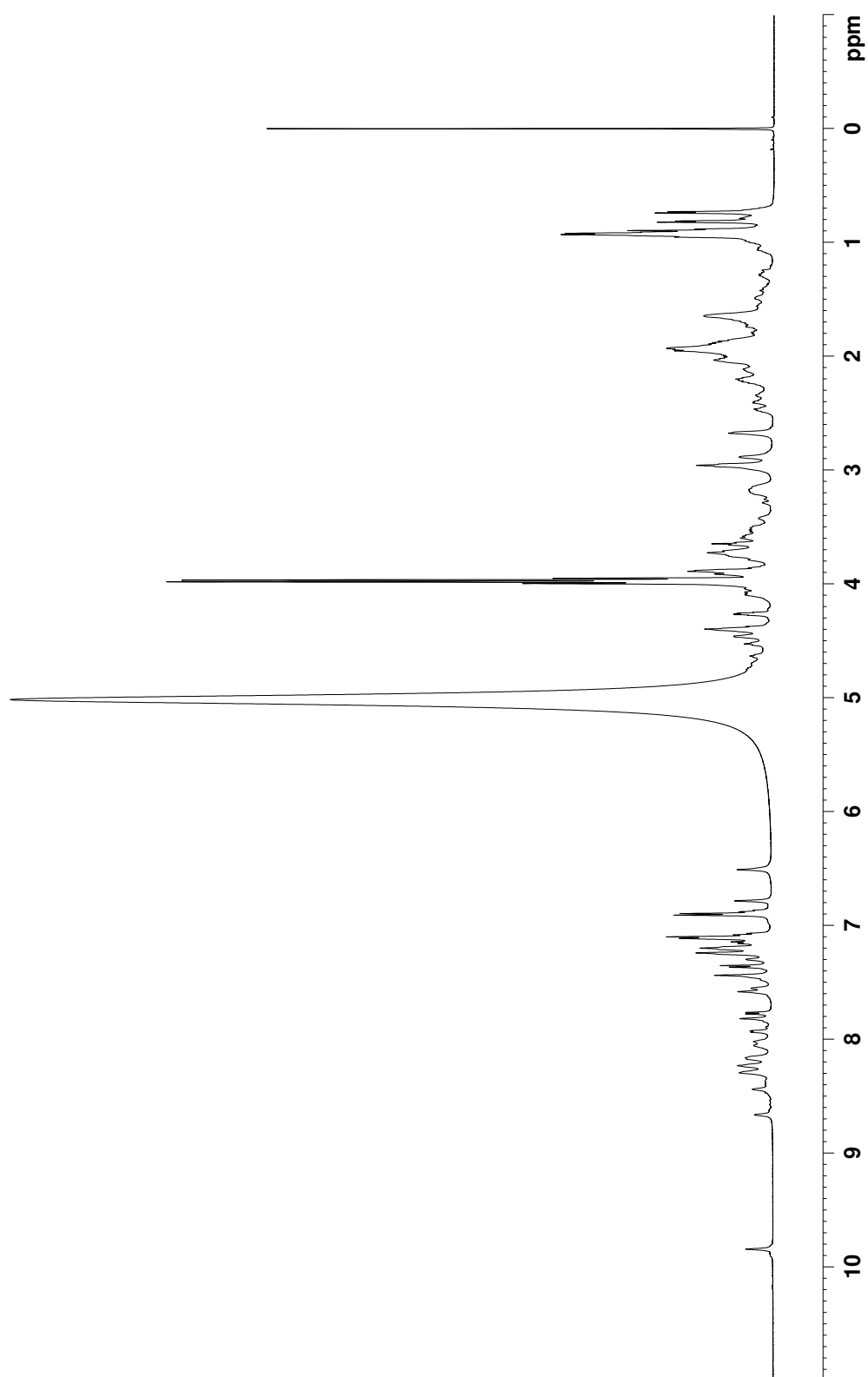
Tabelle 7.18: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 280 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Asn ¹	X	3.74	2.76	NH ₂ = 7.65, 6.56
Leu ²	8.36	3.90	X	γ = X; δ = X
Tyr ³	7.92	4.29	3.19, 3.12	o = 6.88; m = 7.17
Ile ⁴	7.58	3.80	1.98	$\gamma^1, \gamma^2, \delta$ = 0.95
Gln ⁵	7.59	3.86	2.06	γ = 2.32; NH ₂ = 7.78, 6.76
Wrf ⁶	7.86	5.07	4.99	o = 7.33; m = 7.27; p = 7.19; δ^1 = 6.98; ϵ^1 = 10.32; ϵ^3 = 7.61; ζ^2 = 7.17; ζ^3 = 7.36; η^2 = 7.12
Leu ⁷	8.43	3.50	2.03, 1.85	γ = 1.51; δ = 0.95, 0.86
Lys ⁸	8.81	3.94	1.93	γ = 1.48; δ = 1.64; ϵ = 2.94
Asp ⁹	7.96	4.77	2.94, 2.85	-
Gly ¹⁰	7.82	4.13, 3.65	-	-
Gly ¹¹	8.11	2.29	-	-
Pro ¹²	-	4.40	X	γ = X; δ = X
Ser ¹³	7.84	4.42	3.98, 3.91	-
Ser ¹⁴	8.11	4.31	4.03, 3.96	-
Gly ¹⁵	8.03	4.23, 3.81	-	-
Arg ¹⁶	8.01	4.85	1.74, 1.66	γ = 1.93; δ = 3.21
Pro ¹⁷	-	4.61	2.22, 1.81	γ = 1.93; δ = 3.76, 3.59
Pro ¹⁸	-	3.49	1.63, 1.37	γ = 1.91; δ = 3.29, 3.21
Pro ¹⁹	-	4.24	2.09, 1.87	γ = 1.67; δ = 2.92, 2.41
Ser ²⁰	7.59	4.20	3.83	-

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{104}\text{H}_{153}\text{N}_{27}\text{O}_{29}\text{H}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, ber.: 1123.0737, gef.: 1123.0777.

rp-HPLC: 8.17 min (0.45 mL/min, 10-50% in 10 min, Super C18).

NLYIQ-Wsf-LKDGGPSSGRPPPS (g-LNP024)



^1H -NMR-Spektrum: 600 MHz, 280 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1.

Tabelle 7.19: ^1H -NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 280 K, Phosphatpuffer pH = 7.4 (50 mM)/TFE- d_2 / D_2O 6:3:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Asn ¹	X	3.65	2.68	NH ₂ = 7.58, 6.50
Leu ²	8.06	X	X	γ = X; δ = X
Tyr ³	7.30	4.10	2.96	o = 6.90; m = 7.11
Ile ⁴	7.46	3.74	1.92	$\gamma^1, \gamma^2, \delta$ = 0.90
Gln ⁵	7.55	3.89	2.19	γ = 2.48; NH ₂ = 7.82, 6.78
Wsf ⁶	8.29	5.07	4.87	o = 7.25; m = 7.20; p = 7.25; δ^1 = 7.44; ϵ^1 = 9.85; ϵ^3 = 7.36; ζ^2 = 6.88; ζ^3 = 7.08; η^2 = 7.15
Leu ⁷	8.43	3.70	2.05, 1.42	γ = 1.07; δ = 0.82, 0.73
Lys ⁸	8.66	4.00	1.95	γ = 1.47; δ = 1.64; ϵ = 2.96
Asp ⁹	8.23	4.74	2.88	-
Gly ¹⁰	8.02	4.08, 3.78	-	-
Gly ¹¹	8.17	3.59, 3.27	-	-
Pro ¹²	-	4.53	2.36, 2.02	γ = 2.10; δ = 3.70, 3.42
Ser ¹³	8.22	4.46	4.00, 3.91	-
Ser ¹⁴	8.15	4.40	3.99, 3.95	-
Gly ¹⁵	8.28	4.06, 3.91	-	-
Arg ¹⁶	7.93	4.70	1.85	γ = 1.71, 1.65; δ = 3.17
Pro ¹⁷	-	4.63	2.22, 1.87	γ = 1.99, 1.94; δ = 3.76, 3.58
Pro ¹⁸	-	4.41	1.79, 1.75	γ = 1.93; δ = 3.64, 3.50
Pro ¹⁹	-	4.38	2.20, 1.95	γ = 1.87; δ = 3.53, 3.20
Ser ²⁰	7.77	4.26	3.88	-

HPLC-MS (ESI+): für $\text{C}_{104}\text{H}_{153}\text{N}_{27}\text{O}_{29}\text{H}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, ber.: 1123.0737, gef.: 1123.0769.

rp-HPLC: 9.69 min (0.45 mL/min, 10-40% in 10 min, Super C18).

7.3.4 Ghrelin-Peptide

KwFwLL-NH₂ (g-LNP029)

Dieses Peptid wurde von Dr. SYLVIA ELS-HEINDL (Universität Leipzig) dargestellt.

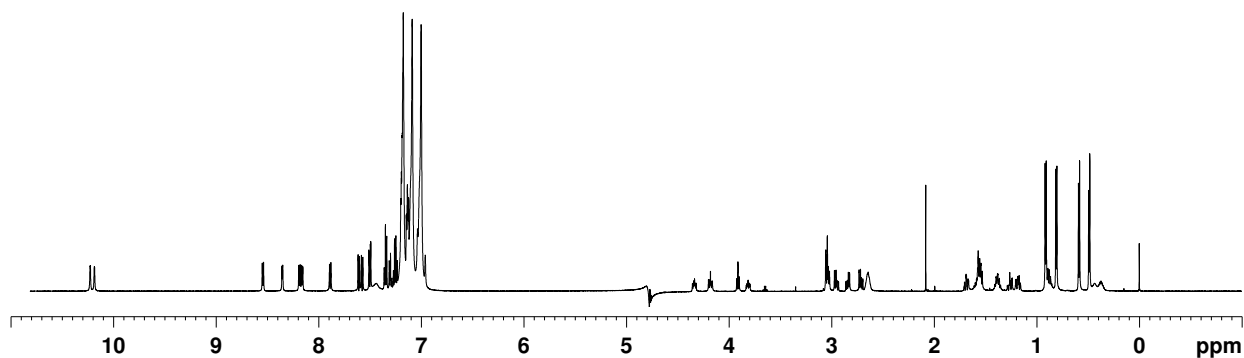


Tabelle 7.20: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Lys ¹	X	3.92	1.55	$\gamma = 0.89$; $\delta = 1.38$; $\epsilon = 2.64$
trp ²	8.54	4.77	3.03, 2.94	$\delta^1 = 7.13$; $\epsilon^1 = 10.19$; $\epsilon^3 = 7.61$; $\zeta^2 = 7.50$; $\zeta^3 = 7.26$; $\eta^2 = 7.19$
Phe ³	8.19	4.63	2.84, 2.70	$o = 7.13$; $m = 7.35$; $p = 7.30$
trp ⁴	8.35	4.34	3.04	$\delta^1 = 7.14$; $\epsilon^1 = 10.22$; $\epsilon^3 = 7.58$; $\zeta^2 = 7.50$; $\zeta^3 = 7.26$; $\eta^2 = 7.19$
Leu ⁵	8.16	3.79	1.27, 1.18	$\gamma = 0.37$; $\delta = 0.57$, 0.48
Leu ⁶	7.89	4.18	1.69, 1.57	$\gamma = 1.57$; $\delta = 0.91$, 0.80; NH ₂ = 7.03, 6.96

K-wsf-FwLL-NH₂ (g-LNP030)

Dieses Peptid wurde von Dr. SYLVIA ELS-HEINDL (Universität Leipzig) mit dem Baustein Fmoc-wsf(Boc)-OH (**160**) dargestellt.

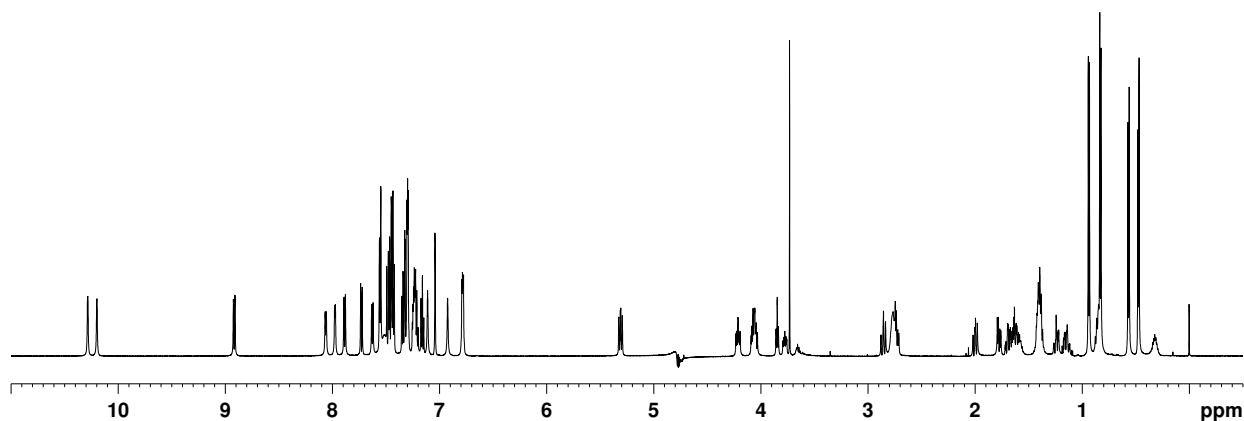


Tabelle 7.21: ¹H-NMR-Spektrum: chemische Verschiebungen δ (ppm) aus dem TOCSY-Spektrum (600 MHz, 300 K, Phosphatpuffer pH = 3.0 (50 mM)/ D₂O 9:1). X = nicht bestimmbar, - = nicht vorhanden.

Aminosäure	NH	H α	H β	andere
Lys ¹	X	3.83	1.41	$\gamma = 0.84$; $\delta = 1.40$; $\epsilon = 2.74$
wsf ²	8.92	5.31	4.72	$o = 7.55$; $m = 7.43$; $p = 7.34$; $\delta^1 = 7.32$; $\epsilon^1 = 10.28$; $\epsilon^3 = 7.73$; $\zeta^2 = 7.48$; $\zeta^3 = 7.24$; $\eta^2 = 7.16$
Phe ³	7.63	4.04	2.00, 1.78	$o = 6.78$; $m = 7.30$; $p = 7.29$
trp ⁴	7.98	4.07	2.85, 2.73	$\delta^1 = 7.04$; $\epsilon^1 = 10.20$; $\epsilon^3 = 7.45$; $\zeta^2 = 7.46$; $\zeta^3 = 7.23$; $\eta^2 = 7.21$
Leu ⁵	8.06	3.76	1.25, 1.13	$\gamma = 0.31$; $\delta = 0.56, 0.47$
Leu ⁶	7.89	4.21	1.68, 1.60	$\gamma = 1.58$; $\delta = 0.93, 0.82$; NH ₂ = 7.11, 6.92

8 Literaturverzeichnis

- [1] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
- [2] A. R. Mitchell, *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2008**, 90, 175–184.
- [3] G. R. Marshall, R. B. Merrifield, *Biochemistry* **1965**, 4, 2394–2401.
- [4] B. Marglin, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5051–5052.
- [5] H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512–523.
- [6] J. L. Lau, M. K. Dunn, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2700–2707.
- [7] P. M. E. Hawkins, A. M. Giltrap, G. Nagalingam, W. J. Britton, R. J. Payne, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1019–1022.
- [8] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1605–1612.
- [9] L. Nicke, K. Harms, A. Geyer, *Synthesis of Tryptophan-Derived α -Amino Acids via Directed C–H Activation*, 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, Regensburg, **2017**.
- [10] K. Seipp, *Synthese konformationell eingeschränkter Aminosäurebausteine auf Basis des Strukturmotivs der Pípecolinsäure*, Philipps-Universität Marburg, **2019**.
- [11] L. Nicke, R. Müller, A. Geyer, S. Els-Heindl, *ChemMedChem* **2019**, 14, 1849–1855.
- [12] B. Barua, J. C. Lin, V. D. Williams, P. Kummier, J. W. Neidigh, N. H. Andersen, *Protein Eng. Des. Sel.* **2008**, 21, 171–185.
- [13] L. Nicke, P. Horx, A. Geyer, *Gearing up for Binding: β,β -Diaryl- α -Amino Acids*, Max-Bergmann-Kreis, Grudlsee, **2019**.
- [14] H. G. Chen, V. G. Beylin, M. Marlatt, B. Leja, O. P. Goel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3293–3296.
- [15] M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. L. Loggia, J. W. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8961–8964.

- [16] S. Royo, A. I. Jiménez, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2393–2400.
- [17] J. Michaux, G. Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2093–116.
- [18] B.-H. Zheng, C.-H. Ding, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1688–1691.
- [19] J. Wang, S. Zhou, D. Lin, X. Ding, H. Jiang, H. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8355–8357.
- [20] R. B. Appell, L. T. Boulton, E. D. Daus, M. Hansen, C. H. Hanson, J. Heinrich, C. Kronig, R. C. Lloyd, D. Louks, M. Nitz, C. Praquin, J. A. Ramsden, H. Samuel, M. Smit, M. Willets, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 69–76.
- [21] C. Molinaro, J. P. Scott, M. Shelvin, C. Wise, A. Ménard, A. Gibb, E. M. Junker, D. Lieberman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 999–1006.
- [22] F.-S. He, J.-H. Jin, Z.-T. Yang, X. Yu, J. S. Fossey, W.-P. Deng, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 652–656.
- [23] X.-Z. Zhang, Y.-H. Deng, X. Yan, K.-Y. Yu, F.-X. Wang, X.-Y. Ma, C.-A. Fan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5655–5662.
- [24] M. Herger, P. van Roye, D. K. Romney, S. Brinkmann-Chen, A. R. Buller, F. H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8388–8391.
- [25] L. Nicke, *Stereoselektive Synthesen von β,β -Diaryl- α -Aminosäuren*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [26] L. Nicke, P. Horx, K. Harms, A. Geyer, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8634–8641.
- [27] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
- [28] S. Santoro, A. Marrocchi, D. Lanari, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13383–13390.
- [29] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [30] G. He, B. Wang, W. A. Nack, G. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635–645.
- [31] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972.
- [32] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191.
- [33] N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. n. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175–179.

- [34] F.-J. Chen, S. Zhao, F. Hu, K. Chen, Q. Zhang, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4187–4192.
- [35] B. Wang, W. A. Nack, G. He, S.-Y. Zhang, G. Chen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3952–3957.
- [36] G. He, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, R. Pearson, J. Rabb-Lynch, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6488–6491.
- [37] A. F. M. Noisier, M. A. Brimble, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775–8806.
- [38] S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887.
- [39] J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science* **2014**, *343*, 1216–1220.
- [40] G. Chen, T. Shigenari, P. Jain, Z. Zhang, Z. Jin, J. He, S. Li, C. Mapelli, M. M. Miller, M. A. Poss, P. M. Scola, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3338–3351.
- [41] S. Mondal, S. Chowdhury, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1884–1912.
- [42] H. Sun, Y. Zhang, P. Chen, Y.-D. Wu, X. Zhang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2016** *358*, 1946–1957.
- [43] Q. Yang, S.-D. Yang, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5220–5224.
- [44] Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958–961.
- [45] T. Kinsinger, U. Kizmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7726–7730.
- [46] T. Kinsinger, U. Kizmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5595–5600.
- [47] S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946.
- [48] R.-Y. Zhu, K. Tanaka, G.-C. Li, J. He, H.-Y. Fu, S.-H. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7067–7070.
- [49] Q. Zhang, K. Chen, B.-F. Shi, *Synlett* **2014**, *25*, 1941–1945.
- [50] S.-J. Zhang, W.-W. Sun, P. Cao, X.-P. Dong, J.-K. Liu, B. Wu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 956–968.
- [51] K. Chen, S.-Q. Zhang, J.-W. Xu, F. Hu, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13924–13927.

- [52] S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135–12141.
- [53] K. Chen, F. Hu, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3906–3911.
- [54] K. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11950–11954.
- [55] B. Wang, X. Wu, R. Jiao, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, G. He, G. Chen, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1318–1321.
- [56] X. Lu, B. Xiao, R. Shang, L. Liu, *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 305–311.
- [57] B. Wang, C. Lu, S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6260–6263.
- [58] B. Wang, G. He, G. Chen, *Sci. Chin. Chem.* **2015**, *58*, 1345–1348.
- [59] D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4956–4959.
- [60] R. Feng, B. Wang, Y. Liu, Z. Liu, Y. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 142–151.
- [61] D. P. Affron, J. A. Bull, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 139–149.
- [62] B. Mondal, B. Roy, U. Kizmaier, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11646–11655.
- [63] P. Servatius, L. Junk, U. Kizmaier, *Synlett* **2019**, *30*, 1289–1302.
- [64] O. Verho, M. Maetani, B. Melillo, J. Zoller, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4424–4427.
- [65] V. Hutskalova, P. K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4342–4349.
- [66] G. Chen, Z. Zhuang, G.-C. Li, T. G. Saint-Denis, Y. Hsiao, C. L. Joe, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1506–1509.
- [67] Y. Liu, Y. Wang, W. Dai, W. Huang, Y. Li, H. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3491–3494.
- [68] K. Chen, S.-Q. Zhang, H.-Z. Jiang, J.-W. Xu, B.-F. Shi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3264–3270.
- [69] Y.-J. Liu, Y.-H. Liu, Z.-Z. Zhang, S.-Y. Yan, K. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13859–13862.
- [70] G. Liao, X.-S. Yin, K. Chen, Q. Zhang, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12901–12909.
- [71] M. Anand, R. B. Sunoj, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535–5538.

- [72] Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414–3417.
- [73] J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová, M. Sedlák, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12746–12754.
- [74] J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 394–400.
- [75] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.
- [76] A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Hüttenhain, J. M. Neudörfl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421–8426.
- [77] G. He, S.-Y. Zhang, W. A. Nack, Q. Li, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11124–11128.
- [78] G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6.
- [79] G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192–5196.
- [80] S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124–2127.
- [81] Q. Zhang, K. Chen, W. Rao, Y. Zhang, F.-J. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13588–13592.
- [82] W.-W. Sun, P. Cao, R.-Q. Mei, Y. Li, Y.-L. Ma, B. Wu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 480–483.
- [83] P.-X. Ling, S.-L. Fang, X.-S. Yin, Q. Zhang, K. Chen, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6351–6354.
- [84] S.-Y. Zhang, G. He, Y. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313–7316.
- [85] Y. Zheng, W. Song, Y. Zhu, B. Wei, L. Xuan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2448–2454.
- [86] W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2430–2452.
- [87] C. P. Ting, T. J. Maimone, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3115–3119.
- [88] A. Dey, S. Pimparkar, A. Deb, S. Guin, D. Maiti, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1301–1307.
- [89] P. Hu, T. Bach, *Synlett* **2015**, *26*, 2853–2857.

- [90] B. Gopalakrishnan, S. Arulananda Babu, R. Padmavathi, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8333–8349.
- [91] S.-L. Fang, M.-X. Jiang, S. Zhang, Y.-J. Wu, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4609–4613.
- [92] M. Lei, H. Feng, E. Bai, H. Zhou, J. Wang, Y. Qin, H. Zhang, X. Wang, Z. Liu, O. Hai, J. Liu, Y. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 683–691.
- [93] L. Hu, X. Chen, Q. Gui, Z. Tan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6845–6848.
- [94] W. R. Gutekunst, R. Gianatassio, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7507–7510.
- [95] L. M. Chapman, J. C. Beck, L. Wu, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9803–9806.
- [96] D. Dailler, G. Danoun, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4919–4922.
- [97] Q.-L. Pei, G.-D. Che, R.-Y. Zhu, J. He, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5860–5863.
- [98] Y. Nishii, T. Hirai, S. Fernandez, P. Knochel, K. Mashima, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5010–5014.
- [99] O. Verho, M. Pourghasemi Lati, M. Oschmann, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4464–4476.
- [100] B. Wang, Y. Liu, R. Jiao, Y. Feng, Q. Li, C. Chen, L. Liu, G. He, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3926–3932.
- [101] M. Shang, K. S. Feu, J. C. Vantourout, L. M. Barton, H. L. Osswald, N. Kato, K. Gagaring, C. W. McNamara, G. Chen, L. Hu, S. Ni, P. Fernández-Canelas, M. Chen, R. R. Merchant, T. Qin, S. L. Schreiber, B. Melillo, J.-Q. Yu, P. S. Baran, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2019**, *116*, 8721–8727.
- [102] M. Berger, R. Chauhan, C. A. B. Rodrigues, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16805–16808.
- [103] F. C. Ross, N. P. Botting, P. D. Leeson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15761–15770.
- [104] T. Deguchi, H.-L. Xin, H. Morimoto, T. Ohshima, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3157–3161.
- [105] Z. Zhang, X. Li, M. Song, Y. Wan, D. Zheng, G. Zhang, G. Chen, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12792–12799.
- [106] S. A. Sieber, M. A. Marahiel, *J. Bacteriol.* **2003**, *185*, 7036–7043.
- [107] C. T. Walsh, *Science* **2004**, *303*, 1805–1810.

- [108] X. Zhang, G. He, G. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5511–5515.
- [109] N. A. Isley, Y. Endo, Z.-C. Wu, B. C. Covington, L. B. Bushin, M. R. Seyedsayamdost, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17361–17369.
- [110] D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330–7331.
- [111] N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234–11241.
- [112] S. Sengupta, G. Mehta, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1357–1372.
- [113] W. Wang, M. M. Lorion, J. Shah, A. R. Kapdi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700–14717.
- [114] J. Ruiz-Rodríguez, F. Albericio, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1124–1127.
- [115] A. F. M. Noisier, J. García, I. A. Ionuț, F. Albericio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 314–318.
- [116] B.-B. Zhan, Y. Li, J.-W. Xu, X.-L. Nie, J. Fan, L. Jin, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5858–5862.
- [117] B.-B. Zhan, J. Fan, L. Jin, B.-F. Shi, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3298–3303.
- [118] E. Hernando, J. Villalva, A. M. Martínez, I. Alonso, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6868–6882.
- [119] X. Zhang, G. Lu, M. Sun, M. Mahankali, Y. Ma, M. Zhang, W. Hua, Y. Hu, Q. Wang, J. Chen, G. He, X. Qi, W. Shen, P. Liu, G. Chen, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 540–548.
- [120] Z. Bai, C. Cai, Z. Yu, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13912–13916.
- [121] Z. Ruan, N. Sauermann, E. Manoni, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3172–3176.
- [122] J. Tang, Y. He, H. Chen, W. Sheng, H. Wang, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4565–4570.
- [123] L. Mendive-Tapia, S. Preciado, J. García, R. Ramon, N. Kielland, F. Albericio, R. Lavilla, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7160–7168.
- [124] L. Mendive-Tapia, A. Bertran, J. García, G. Acosta, F. Albericio, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13114–13119.

- [125] W. Gong, G. Zhang, T. Liu, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940–16946.
- [126] T. Liu, J. X. Qiao, M. A. Poss, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10924–10927.
- [127] W. Wang, M. M. Lorion, O. Martinazzoli, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10554–10558.
- [128] M. Bauer, W. Wang, M. M. Lorion, C. Dong, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 203–207.
- [129] I. E. Valverde, A. Bauman, C. A. Kluba, S. Vomstein, M. A. Walter, T. L. Mindt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8957–8960.
- [130] S. M. Wales, K. A. Hammer, A. M. King, A. J. Tague, D. Lyras, T. V. Riley, P. A. Keller, S. G. Pyne, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5743–5756.
- [131] N. Kann, J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2776–2785.
- [132] F. Vasile, G. Menchi, E. Lenci, A. Guarna, D. Potenza, A. Trabocchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 989–994.
- [133] E. Oueis, M. Jaspars, N. J. Westwood, J. H. Naismith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5842–5845.
- [134] G. Zhang, X. Xie, J. Zhu, S. Li, C. Ding, P. Ding, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5444–5449.
- [135] D. E. Koshland, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 98–104.
- [136] V. J. Hruby, F. Al-Obeidi, W. Kazimierski, *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249–262.
- [137] R. Schwwyzer, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1977**, *297*, 3–26.
- [138] V. J. Hruby, G. Li, C. Haskell-Luevano, M. Shenderovich, *Pept. Sci.* **1997**, *43*, 219–266.
- [139] A. F. Spatola, K. Darlak, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 821–833.
- [140] S. E. Gibson (née Thomas), N. Guillo, M. J. Tozer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 585–615.
- [141] J. P. Meraldi, V. J. Hruby, A. I. Brewster, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 1373–1377.
- [142] J. T. Pelton, K. Gulya, V. J. Hruby, S. P. Duckles, H. I. Yamamura, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 236–239.

- [143] M. L. Waters, *Pept. Sci.* **2004**, 76, 435–445.
- [144] A. J. Riemen, M. L. Waters, *Biochemistry* **2009**, 48, 1525–1531.
- [145] A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2100–2138.
- [146] C. Ghaddhab, J.-M. Vuissoz, J. Deladoëy, *Front. Endocrinol.* **2017**, 8, 17.
- [147] R. M. Does, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2009**, 1163, 93–100.
- [148] R. M. Does, L. Liang, *Gen. Comp. Endocrinol.* **2014**, 203, 3–9.
- [149] A. J. Clark, R. Forfar, M. Hussain, J. Jerman, E. McIver, D. Taylor, L. Chan, *Front. Endocrinol.* **2016**, 7, 101.
- [150] L. A. Metherell, J. P. Chapple, S. Cooray, A. David, C. Becker, F. Rüschenhoff, D. Naville, M. Begeot, B. Khoo, P. Nürnberg, A. Huebner, M. E. Cheetham, A. J. L. Clark, *Nat. Genet.* **2005**, 37, 166–170.
- [151] E. Bouw, M. Huisman, S. J. Neggers, A. P. Themmen, A. van der Lely, P. J. Delhanty, *Mol. Cell. Endocrinol.* **2014**, 394, 99–104.
- [152] V. Chhajlani, *Peptides* **1996**, 17, 349–351.
- [153] N. K. Nensey, J. Bodager, A. L. Gehrand, H. Raff, *Front. Endocrinol.* **2016**, 7, 23.
- [154] A. J. Goldenberg, A. L. Gehrand, E. Waples, M. Jablonski, B. Hoeynck, H. Raff, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2018**, 315, R128–R133.
- [155] L. Liang, J. K. Angleson, R. M. Does, *Gen. Comp. Endocrinol.* **2013**, 181, 203–210.
- [156] X. Gao, T. C. Wong, *Biophys. J.* **1998**, 74, 1871–1888.
- [157] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo, K. Kangawa, *Nature* **1999**, 402, 656–660.
- [158] M. A. Bednarek, S. D. Feighner, S.-S. Pong, K. K. McKee, D. L. Hreniuk, M. V. Silva, V. A. Warren, A. D. Howard, L. H. Y. van der Ploeg, J. V. Heck, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4370–4376.
- [159] M. Matsumoto, H. Hosoda, Y. Kitajima, N. Morozumi, Y. Minamitake, S. Tanaka, H. Matsuo, M. Kojima, Y. Hayashi, K. Kangawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 287, 142–146.

- [160] G. Vortmeier, S. H. DeLuca, S. Els-Heindl, C. Chollet, H. A. Scheidt, A. G. Beck-Sickinger, J. Meiler, D. Huster, *PLoS One* **2015**, *10*, e0122444.
- [161] G. Ferré, M. Louet, O. Saurel, B. Delort, G. Czaplicki, C. M’Kadmi, M. Damian, P. Renault, S. Cantel, L. Gavara, P. Demange, J. Marie, J.-L. Fehrentz, N. Floquet, A. Milona, J.-L. Banères, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2019**, *116*, 17525–17530.
- [162] I. Seim, L. Amorim, C. Walpole, S. Carter, L. K. Chopin, A. C. Herington, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2010**, *37*, 125–131.
- [163] M. Nakazato, N. Murakami, Y. Date, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa, S. Matsukura, *Nature* **2001**, *409*, 194–198.
- [164] M. Tschöp, D. L. Smiley, M. L. Heiman, *Nature* **2000**, *407*, 908–913.
- [165] M. R. Lee, J. D. Tapocik, M. Ghareeb, M. L. Schwandt, A. A. Dias, A. N. Le, E. Cobbina, L. A. Farinelli, S. Bouhlal, M. Farokhnia, M. Heilig, F. Akhlaghi, L. Leggio, *Mol. Psychiatry* **2020**, *25*, 461–475.
- [166] L. Mihalache, A. Gherasim, O. Nita, M. C. Ungureanu, S. S. Padureanu, R. S. Gavril, L. I. Arhire, *Hormones* **2016**, *15*, 186–196.
- [167] P. S. Petersen, D. P. D. Woldbye, A. N. Madsen, K. L. Egerod, C. Jin, M. Lang, M. Rasmussen, A. G. Beck-Sickinger, B. Holst, *Endocrinology* **2009**, *150*, 4920–4930.
- [168] C. Chollet, K. Meyer, A. G. Beck-Sickinger, *J. Pept. Sci.* **2009**, *15*, 711–730.
- [169] B. Holst, A. Cygankiewicz, T. H. Jensen, M. Ankersen, T. W. Schwartz, *Mol. Endocrinol.* **2003**, *17*, 2201–2210.
- [170] B. Holst, N. D. Holliday, A. Bach, C. E. Elling, H. M. Cox, T. W. Schwartz, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 53806–53817.
- [171] S. Els, A. G. Beck-Sickinger, C. Chollet, *Methods Enzymol.* **2010**, *485*, 103–121.
- [172] S. Els, E. Schild, P. S. Petersen, T.-M. Kilian, J. Mokrosinski, T. M. Frimurer, C. Chollet, T. W. Schwartz, B. Holst, A. G. Beck-Sickinger, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7437–7449.
- [173] J. Kong, J. Chuddy, I. A. Stock, P. M. Loria, S. V. Straub, C. Vage, K. O. Cameron, S. K. Bhattacharya, K. Lapham, K. F. McClure, Y. Zhang, V. M. Jackson, *Br. J. Pharmacol.* **2016**, *173*, 1452–1464.

- [174] A. Daina, C. Giuliano, C. Pietra, J. Wang, Y. Chi, Z. Zou, F. Li, Z. Yan, Y. Zhou, A. Guainazzi, S. Garcia Rubio, V. Zoete, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 11039–11060.
- [175] J. W. Neidigh, R. M. Fesinmeyer, K. S. Prickett, N. H. Andersen, *Biochemistry* **2001**, *40*, 13188–13200.
- [176] J. W. Neidigh, R. M. Fesinmeyer, N. H. Andersen, *Nat. Struc. Biol.* **2002**, *9*, 425–430.
- [177] B. Barua, N. H. Andersen, *Lett. Pept. Sci.* **2002**, *8*, 221–226.
- [178] M. Scian, J. C. Lin, I. Le Trong, G. I. Makhatadze, R. E. Stenkamp, N. H. Andersen, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 12521–12525.
- [179] B. P. Noichl, P. M. Durkin, N. Budisa, *Pept. Sci.* **2015**, *104*, 585–600.
- [180] D. S. Wishart, C. G. Bigam, A. Holm, R. S. Hodges, B. D. Sykes, *J. Biomol. NMR* **1995**, *5*, 67–81.
- [181] P. Rogne, P. Ozdowy, C. Richter, K. Saxena, H. Schwalbe, L. T. Kuhn, *PLoS One* **2012**, *7*, e41301.
- [182] S. Kannan, M. Zacharias, *PLoS One* **2014**, *9*, e88383.
- [183] K. A. Graham, A. Byrne, R. Son, N. H. Andersen, *Biopolymers* **2019**, *110*, e23260.
- [184] K. A. Graham, A. Byrne, M. Mason, N. H. Andersen, *Biopolymers* **2019**, *110*, e23327.
- [185] J. F. Liebman, A. Greenberg, *Biophys. Chem.* **1974**, *1*, 222–226.
- [186] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *J. Mol. Biol.* **1970**, *52*, 1–17.
- [187] F. Winkler, J. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, *59*, 169–182.
- [188] M. Szostak, J. Aubé, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5701–5765.
- [189] S. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1083–1085.
- [190] I. V. Komarov, S. Yanik, A. Y. Ishchenko, J. E. Davies, J. M. Goodman, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 926–930.
- [191] L. Hie, N. F. Fine Nathel, T. K. Shah, E. L. Baker, X. Hong, Y.-F. Yang, P. Liu, K. N. Houk, N. K. Garg, *Nature* **2015**, *524*, 79–83.

- [192] B. J. Simmons, N. A. Weires, J. E. Dander, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2016**, 6, 3176–3179.
- [193] P. Lei, G. Meng, S. Shi, Y. Ling, J. An, R. Szostak, M. Szostak, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 6525–6530.
- [194] G. Meng, M. Szostak, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2352–2365.
- [195] Y. Bourne-Branchu, C. Gosmini, G. Danoun, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2663–2674.
- [196] Y. Liu, S. Shi, M. Achtenhagen, R. Liu, M. Szostak, *Org. Lett.* **2017**, 19, 1614–1617.
- [197] H. Wu, W. Guo, S. Daniel, Y. Li, C. Liu, Z. Zeng, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 3444–3447.
- [198] V. Pace, W. Holzer, G. Meng, S. Shi, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 14494–14498.
- [199] V. Pace, W. Holzer, G. Meng, S. Shi, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3496–3496.
- [200] T. M. Hackeng, J. H. Griffin, P. E. Dawson, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, 96, 10068–10073.
- [201] J. A. Camarero, A. Adeva, T. W. Muir, *Lett. Pept. Sci.* **2000**, 7, 17–21.
- [202] J. A. Camarero, A. R. Mitchell, *Protein Pept. Lett.* **2005**, 12, 723–728.
- [203] P. E. Dawson, S. B. H. Kent, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 923–960.
- [204] S. Aimoto, *Pept. Sci.* **1999**, 51, 247–265.
- [205] R. E. Thompson, X. Liu, N. Alonso-García, P. J. B. Pereira, K. A. Jolliffe, R. J. Payne, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8161–8164.
- [206] J. Blanco-Canosa, P. Dawson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6851–6855.
- [207] J. B. Blanco-Canosa, B. Nardone, F. Albericio, P. E. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7197–7209.
- [208] C. A. Arbour, R. E. Stamatina, J. L. Stockdill, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1797–1803.
- [209] C. A. Arbour, T. D. Kondasinghe, H. Y. Saraha, T. Vorlicek, J. L. Stockdill, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 350–355.
- [210] B. H. Gless, C. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10525–10534.

- [211] J. Spengler, J. B. Blanco-Canosa, L. Forni, F. Albericio, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4306–4309.
- [212] G. A. Acosta, L. Murray, M. Royo, B. G. de la Torre, F. Albericio, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 298.
- [213] R. Jain, L. A. Cohen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5363–5370.
- [214] D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont, *Amino Acids* **2008**, *35*, 175–184.
- [215] S. C. Miller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4632–4635.
- [216] S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudeon, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1701–1706.
- [217] Y. Li, K. Dong, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6748–6752.
- [218] L. Guo, F. Zhang, W. Hu, L. Li, Y. Jia, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3299–3302.
- [219] Y. Amano, K. Inoue, S. Nishiyama, *Synlett* **2008**, *1*, 134–136.
- [220] S. A. Glover, A. A. Rosser, *Molecules* **2018**, *23*, 2834.
- [221] M. Goodman, W. McGahren, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2031–2050.
- [222] E. Biron, H. Kessler, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5183–5189.
- [223] G. Prabhu, Basavaprabhu, N. Narendra, T. Vishwanatha, V. V. Sureshababu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2785–2832.
- [224] M. Tanaka, H. Hikawa, Y. Yokoyama, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5897–5901.
- [225] M. R. Hilaire, I. A. Ahmed, C.-W. Lin, H. Jo, W. F. DeGrado, F. Gai, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2017**, *114*, 6005–6009.
- [226] H. Größ, C. Belu, L. M. Bernhard, A. Merschel, N. Sewald, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5880–5883.
- [227] H. Größ, C. Belu, L. M. Bernhard, A. Merschel, N. Sewald, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7575–7575.
- [228] C. Priem, A. Geyer, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 162–165.
- [229] G.-J. Hofman, E. Ottoy, M. E. Light, B. Kieffer, J. C. Martins, I. Kuprov, D. Sinnaeve, B. Lincclau, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3100–3120.

- [230] A. Testa, X. Lucas, G. V. Castro, K.-H. Chan, J. E. Wright, A. C. Runcie, M. S. Gadd, W. T. A. Harrison, E.-J. Ko, D. Fletcher, A. Ciulli, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9299–9313.
- [231] A. Testa, X. Lucas, G. V. Castro, K.-H. Chan, J. E. Wright, A. C. Runcie, M. S. Gadd, W. T. A. Harrison, E.-J. Ko, D. Fletcher, A. Ciulli, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7644–7644.
- [232] G. Kavalero, *Developing the Foundation for a Viable Synthetic Pathway to a β -Phenylproline SPPS Building-Block with Relation to ACTH Peptides and Proline Ring Puckering*, Trinity College School of Chemistry/ Philipps-Universität Marburg, **2017**.
- [233] C. Mothes, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6706–6710.
- [234] J. Gardiner, A. D. Abell, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2365–2370.
- [235] P. P. Waid, G. A. Flynn, E. W. Huber, J. S. Sabol, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4091–4094.
- [236] J. Quancard, A. Labonne, Y. Jacquot, G. Chassaing, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7940–7948.
- [237] P.-O. Delaye, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3635–3637.
- [238] M. C. Maillard, F. A. Brookfield, S. M. Courtney, F. M. Eustache, M. J. Gemkow, R. K. Handel, L. C. Johnson, P. D. Johnson, M. A. Kerry, F. Krieger, M. Meniconi, I. Muñoz-Sanjuán, J. J. Palfrey, H. Park, S. Schaertl, M. G. Taylor, D. Weddell, C. Dominguez, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5833–5851.
- [239] J. D. Moneda, K. Z. Leal, P. R. Seidl, H. R. X. Pimentel, *Ann. Magn. Reson.* **2003**, *2*, 79–81.
- [240] C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, N. Sasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475–10484.
- [241] H. K. Ganguly, G. Basu, *Biophys. Rev.* **2020**, *12*, 25–39.
- [242] A. Demarco, M. Llinás, K. Wüthrich, *Biopolymers* **1978**, *17*, 2727–2742.
- [243] M. Kurz, P. Schmieder, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1329–1331.
- [244] R. Pascal, D. Chauvey, R. Sola, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6291–6294.
- [245] M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045–9048.
- [246] R. Sola, P. Saguer, M.-L. David, R. Pascal, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1786–1788.
- [247] M. Góngora-Benítez, J. Tulla-Puche, F. Albericio, *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 217–228.

- [248] M. Freifelder, *Adv. Catal.* **1963**, *14*, 203–253.
- [249] A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031–15070.
- [250] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [251] M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, *7*, 1071–1074.
- [252] M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001–1006.
- [253] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [254] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10608–10620.
- [255] C. R. Shugrue, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11173–11176.
- [256] J. M. Robinson, L. W. Brent, C. Chau, K. A. Floyd, S. L. Gillham, T. L. McMahan, D. J. Magda, T. J. Motycka, M. J. a. Pack, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7352–7355.
- [257] C. Liu, Z. Li, L. Zhao, X. Qian, *ARKIVOC* **2009**, *2*, 258–268.
- [258] G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18–19.
- [259] J. Y. Lim, P. D. Beer, *Chem* **2018**, *4*, 731–783.
- [260] C. T. Ser, H. Yang, M. W. Wong, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10338–10348.
- [261] R. L. Sutar, S. M. Huber, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9622–9639.
- [262] K. Eskandari, M. Lesani, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4739–4746.
- [263] G. Li, M. Szostak, *Synthesis* **2020**, DOI 10.1055/s-0040-1707101.
- [264] D. S. Jones, G. W. Kenner, S. R. C., *J. Chem. Soc. Perkin. 1* **1965**, 4393–4396.
- [265] S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 36–49.
- [266] Z. Chen, X. Wen, W. Zheng, R. He, D. Chen, D. Cao, L. Long, M. Ye, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5691–5701.
- [267] C. A. Arbour, H. Y. Saraha, T. F. McMillan, J. L. Stockdill, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12484–12488.
- [268] J. Hansen, F. Diness, M. Meldal, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3238–3245.

- [269] S. Mukherjee, H. Verma, J. Chatterjee, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3150–3153.
- [270] K. Sakamoto, S. Tsuda, M. Mochizuki, Y. Nohara, H. Nishio, T. Yoshiya, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17940–17944.
- [271] J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 16–24.
- [272] N. J. Fina, J. O. Edwards, *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, *5*, 1–26.
- [273] J. R. Casimir, G. Guichard, J.-P. Briand, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3764–3768.
- [274] J. C. Biffinger, H. W. Kim, S. G. DiMagno, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622–627.
- [275] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067.
- [276] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.
- [277] N. J. Zondlo, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 567–568.
- [278] R. W. Newberry, R. T. Raines, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1838–1846.
- [279] A. Greenberg, C. A. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6951–6957.
- [280] A. Greenberg, D. T. Moore, T. D. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8658–8668.
- [281] R. Szostak, M. Szostak, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1510–1516.
- [282] Z. Mucsi, G. A. Chass, P. Ábrányi Balogh, B. Jójárt, D.-C. Fang, A. J. Ramirez-Cuesta, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 20447–20455.
- [283] S. A. Glover, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 18012–18025.
- [284] Z. Mucsi, G. A. Chass, I. G. Csizmadia, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 25513–25517.
- [285] C. Liu, S. Shi, Y. Liu, R. Liu, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7771–7774.
- [286] V. Pace, W. Holzer, L. Ielo, S. Shi, G. Meng, M. Hanna, R. Szostak, M. Szostak, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4423–4426.
- [287] G. Meng, S. Shi, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 727–734.
- [288] Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch *et al.*, *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, **2010**.

- [289] S. A. Glover, A. A. Rosser, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5492–5502.
- [290] ThePyMOL Molecular Graphics System, *Version 2.2.0a0 Schrödinger, LLC*, **2018**.
- [291] M. A. Miteva, F. Guyon, P. Tuffery, *Nucleic Acids Res.* **2010**, 38, W622–W627.
- [292] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652.
- [293] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789.
- [294] A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 1033–1036.
- [295] P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 4377–4384.
- [296] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650–654.
- [297] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 5639–5648.
- [298] P. Lei, G. Meng, M. Szostak, *ACS Catal.* **2017**, 7, 1960–1965.
- [299] T. Schubert, L. Nicke, A. Schanze, N. Reisch, A. Geyer, K. Köhler, A. Huebner, *J. Endocrin. Soc.* **2020**, 4, A298–A299.
- [300] A. F. B. Räder, M. Weinmüller, F. Reichart, A. Schumacher-Klinger, S. Merzbach, C. Gilon, A. Hoffman, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14414–14438.
- [301] T. M. Barrett, X. S. Chen, C. Liu, S. Giannakoulis, H. A. T. Phan, J. Wang, E. K. Keenan, R. J. Karpowicz, E. J. Petersson, *ACS Chem. Biol.* **2020**, 15, 774–779.
- [302] Y. Gluzman, *Cell* **1981**, 23, 175–182.
- [303] D. J. Worm, S. Els-Heindl, M. Kellert, R. Kuhnert, S. Saretz, J. Koebberling, B. Riedl, E. Hey-Hawkins, A. G. Beck-Sickinger, *J. Pept. Sci.* **2018**, 24, e3119.
- [304] N. J. Baxter, M. P. Williamson, *J. Biomol. NMR* **1997**, 9, 359–369.
- [305] T. Cierpicki, J. Otlewski, *J. Biomol. NMR* **2001**, 21, 249–261.
- [306] N. H. Andersen, J. W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Z. Liu, H. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8547–8561.
- [307] K. Pachler, *Spectrochim. Acta* **1963**, 19, 2085–2092.

- [308] A. Poyrazoğlu, *Darstellung des SPPS-kompatiblen Benzofuranylalanins zur Modifikation des Trp-cage Miniproteins*, Philipps-Universität Marburg, **2019**.
- [309] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054–2070.
- [310] K. H. Hsieh, T. R. LaHann, R. C. Speth, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 898–903.
- [311] J. R. Holder, R. M. Bauzo, Z. Xiang, C. Haskell-Luevano, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3073–3081.
- [312] A. Kwiatkowska, D. Sobolewski, A. Prahl, L. Borovičková, J. Slaninová, B. Lammek, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2862–2867.
- [313] M. Nilsson, M. Hämäläinen, M. Ivarsson, J. Gottfries, Y. Xue, S. Hansson, R. Isaksson, T. Fex, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2708–2715.
- [314] B. Baum, L. Muley, A. Heine, M. Smolinski, D. Hangauer, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2009**, *391*, 552–564.
- [315] E. Sikorska, A. Kwiatkowska, D. Sobolewski, R. Ślusarz, M. J. Ślusarz, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4065–4073.
- [316] G. E. Flaten, G. Kottra, W. Stensen, G. Isaksen, R. Karstad, J. S. Svendsen, H. Daniel, J. Svensson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2422–2432.
- [317] T. Doi, T. Muraoka, T. Ohshiro, D. Matsuda, M. Yoshida, T. Takahashi, S. Ōmura, H. Tomoda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 696–699.
- [318] Y. Itoh, M. Ishikawa, R. Kitaguchi, K. Okuhira, M. Naito, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4453–4457.
- [319] M. J. Ślusarz, E. Sikorska, R. Ślusarz, *J. Pept. Sci.* **2013**, *19*, 118–126.
- [320] Y. C. Koay, N. L. Richardson, S. S. Zaiter, J. Kho, S. Y. Nguyen, D. H. Tran, K. W. Lee, L. K. Buckton, S. R. McAlpine, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 881–892.
- [321] B. E. Haug, K. A. Camilio, L. T. Eliassen, W. Stensen, J. S. Svendsen, K. Berg, B. Mortensen, G. Serin, J.-F. Mirjolet, F. Bichat, y. Rekdal, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2918–2927.
- [322] C. D. Daub, L. Halonen, *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 6823–6829.

- [323] A. Bruckmann, M. A. Pena, C. Bolm, *Synlett* **2008**, 6, 900–902.
- [324] I. Insua, J. Montenegro, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 300–307.
- [325] S. Juneja, H. Singh, S. Palui, S. Trivedi, S. S. Singh, V. Haridas, S. Pandey, *J. Phys. Chem. B* **2019**, 123, 3112–3117.
- [326] A. Schrimpf, U. Linne, A. Geyer, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2512–2521.
- [327] A. Schrimpf, F. Hempel, A. Li, U. Linne, U. G. Maier, M. T. Reetz, A. Geyer, *Biochemistry* **2018**, 57, 3658–3664.
- [328] P. Horx, A. Geyer, *PLoS One* **2020**, 15, 1–18.
- [329] P. Horx, A. Geyer, *Front. Chem.* **2020**, 8, 25.
- [330] M. Frese, C. Schnepel, H. Minges, H. Voß, R. Feiner, N. Sewald, *ChemCatChem* **2016**, 8, 1799–1803.
- [331] T. Willemse, K. Van Imp, R. J. M. Goss, H. W. T. Van Vlijmen, W. Schepens, B. U. W. Maes, S. Ballet, *ChemCatChem* **2015**, 7, 2055–2070.
- [332] S. V. Sharma, X. Tong, C. Pubill-Ulldemonins, C. Cartmell, E. J. A. Bogosyan, E. J. Rackham, E. Marelli, R. B. Hamed, R. J. M. Goss, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 229.
- [333] W. Runguphan, S. E. O'Connor, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2850–2853.
- [334] A. D. Roy, S. Grüşchow, N. Cairns, R. J. M. Goss, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12243–12245.
- [335] A. D. Roy, R. J. M. Goss, G. K. Wagner, M. Winn, *Chem. Commun.* **2008**, 4831–4833.
- [336] B. Zacharie, G. Sauvé, C. Penney, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10489–10500.
- [337] L. Frattaruolo, M. Fiorillo, M. Brindisi, R. Curcio, V. Dolce, R. Lacret, A. W. Truman, F. Sotgia, M. P. Lisanti, A. R. Cappello, *Cells* **2019**, 8, 1408–1426.
- [338] N. Mahanta, D. M. Szantai-Kis, E. J. Petersson, D. A. Mitchell, *ACS Chem. Biol.* **2019**, 14, 142–163.
- [339] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8351–8354.
- [340] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.

- [341] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.

A Abkürzungsverzeichnis

8AQ	8-Aminochinolin
8TH	1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-amin
Abu	L-2-Aminobuttersäure
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
α-LPH	α -Lipotropin
α-MSH	α -Melanotropin
b	D-Benzothienylalanin
β-EP	β -Endorphin
Bfa	L-Benzofuranylalanin
BODIPY	<i>boron-dipyrromethene</i>
CAH	kongenitale Nebennierenhyperplasie
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	Circulardichroismus
CDI	Carbonyldiimidazol
CLIP	<i>Corticotropin-like intermediate peptide</i>
CMD	<i>concerted metallation/deprotonation</i>
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylaminomorpholinocarbenium-hexafluorophosphat
COSNAR	<i>carbonyl substitution nitrogen atom replacement</i>
CRH	<i>Corticotropine-releasing hormone</i>
CSD	<i>chemical shift deviation</i>
CTC	2-Chlortrityl
Nbz^{cyc}	5,6-Dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]chinolin-2(1H)-on
Dbz	Diaminbenzoesäure

DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
DG	dirigierende Gruppe
Dhp	β,γ -Dehydroprolin
DIC	Diisopropylcarbodiimid
Dip	3,3-L-Diphenylalanin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diphenylphosphat
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
EC	<i>effective concentration</i>
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
<i>en</i>	Ethylendiamin
ESI	Elektrospray-Ionisation
eYFP	<i>enhanced yellow fluorescent protein</i>
FGI	<i>functional group interconversion</i>
Frog2	<i>FRee Online druG conformation generator</i>
Fsp	L- <i>syn</i> - β -Phenylprolin
GHSR	<i>growth hormone secretagogue receptor</i>
GLP1	<i>glucagon-like-peptide 1</i>

γ-LPH	γ -Lipotropin
γ-MSH	γ -Melanotropin
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HE	HANTZSCH-Ester
HEK	<i>human embryonic kidney</i>
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMBA	4-Hydroxymethylbenzamid
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HTRF	<i>homogeneous time-resolved fluorescence</i>
IBA	2-Iodbenzoesäure
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC	<i>inhibitory concentration</i>
IP-One	Inositol-1-phosphat
IR	Infrarot
Isn	Isonipecotinsäure
JP	<i>joining peptide</i>
LR	LAWESSON 's Reagenz
MC2R	Melanocortin-2 Rezeptor
MPAA	Mercaptophenylelessigsäure
MQ	5-Methoxy-8-Aminochinolin
MRAP	<i>melanocortin receptor accessory protein</i>
Nal	L-1-Naphthylalanin
Nbz	<i>N</i> -Acylbenzimidazolinon

NCL	<i>native chemical ligation</i>
NMM	<i>N-Methylmorpholin</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER enhancement spectroscopy</i>
PA	Picolinamid
PE	2-Pyridylethylamin
PES	<i>Potential Energy Surface</i>
PGI	<i>protecting group interconversion</i>
Phg	L-Phenylglycin
PIDA	Diacetoxiodbenzol
POMC	Proopiomelanocortin
E_R	Resonanzenergie
ROESY	<i>rotating frame nuclear OVERHAUSER enhancement spectroscopy</i>
<i>rp</i>	<i>reversed phase</i>
SPPS	<i>solid phase peptide synthesis</i>
TBN	<i>tert</i> -Butylnitrit
TCE	1,1,2,2-Tetrachlorethan
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphin
TEACN	Tetraethylammoniumcyanid
TEBAC	Triethylbenzylammoniumchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan
tmhd	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat
TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i>
Tol	L- <i>p</i> -Methylphenylalanin

tol	Toluol
TSP	Natrium-3-trimethylsilylpropionat
Tzl	Triazol
UV	Ultraviolett
Vis	<i>visible</i>
WATERGATE	<i>water suppression by gradient tailored excitation</i>
wrf	D-3R- β -Phenyltryptophan
Wrf	L-3R- β -Phenyltryptophan
wsf	D-3S- β -Phenyltryptophan
Wsf	L-3S- β -Phenyltryptophan
Wsp	L- <i>syn</i> - β -(3-Indoyl)prolin
Wsy	L-3S- β -(<i>p</i> -Hydroxyphenyl)tryptophan
ZPE	<i>Zero Point Energy</i>

B Abbildungsverzeichnis

1.1	Thematische Einordnung der vorliegenden Arbeit	1
1.2	Systematik der Nomenklatur	2
1.3	C–H Aktivierung im Überblick	3
1.4	Die Konformation verzweigter Aminosäuren	23
1.5	Der Stammbaum des ACTH	24
1.6	ACTH-Modell nach Schwyzer	25
1.7	Die berechnete Struktur des Preproghrelin	26
1.8	Der Trp-cage	27
1.9	Die Charakterisierung von Amidbindungen	28
2.1	Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit	31
3.1	Die Kombination der codierten, aromatischen Aminosäuren	33
3.2	Die Zersetzung des Imidazolhalogenids	37
3.3	Die ROESY-Spektren der Diastereomere Ysf und Yrf	40
3.4	Die Kristalle der Diastereomere Ysf und Yrf	41
3.5	Die Konformation von Fsp	52
3.6	Die Konformation von Wsp	53
3.7	Die Strukturmodelle von Fsp und Wsp	54
3.8	Das Nebenprodukt in der Fsp-Reduktion	63
3.9	Die Kristallstrukturen zweier 8AQ-Amide und zweier Aktivamide	75
3.10	Die Resonanzenergien gängiger, nicht-planarer Amide	77
3.11	Die ¹ H-NMR-Spektren der Seitenkettenzyklisierung von GPS1574	79
3.12	Der Strukturbeweis für GPS1574	80
3.13	Die ¹ H-NMR-Spektren der vier diastereomeren GPS1574-Derivate	81
3.14	Die cAMP-Antworten der Peptide g-LNP007, 008 und 009	82
3.15	Die cAMP-Antworten der diastereomeren Wxf-Peptide	83
3.16	Der enzymatische Verdau der ACTH-Peptide	84
3.17	Die biologische Aktivität der kurzen Ghrelin-Peptide	87
3.18	Die biologische Aktivität der D-Varianten der kurzen Ghrelin-Peptide	88

3.19 Die ^1H -NMR-Spektren von KwFwLL-NH ₂ und K-wsf-FwLL-NH ₂	89
3.20 HSQC: K-wsf-FwLL-NH ₂ / KwFwLL-NH ₂ , ROESY: K-wsf-FwLL-NH ₂	90
3.21 Die Temperaturreihe von K-wsf-FwLL-NH ₂	91
3.22 Die Temperaturreihe von KwFwLL-NH ₂	92
3.23 Die Analyse der Seitenkettenrotamere in K-wsf-FwLL-NH ₂	93
3.24 Zwei Ansichten des wsf ² -Ghrelin-Hexapeptids	93
3.25 Die Temperaturreihe des Bfa-cages	95
3.26 Die Konformation des Trp ⁶ -Restes im cage	97
3.27 Die CSD-Werte der faltungsrelevanten Protonen im Balkendiagramm	98
4.1 Die bildliche Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit	102
E.1 HPLC-Chromatogramm: racemisches Cbz-Pro-8AQ	233
E.2 HPLC-Chromatogramm: Cbz-Pro-8AQ	234
E.3 HPLC-Chromatogramm: racemisches Cbz-Fsp-8AQ	235
E.4 HPLC-Chromatogramm: Cbz-Fsp-8AQ	235
E.5 Die Kristallstrukturdaten von LN142	236
E.6 Die Kristallstrukturdaten von LN196	238
E.7 Die Kristallstrukturdaten von LN307	240
E.8 Die Kristallstrukturdaten von LK002	242
E.9 Die Kristallstrukturdaten von LN513	244
E.10 Die Kristallstrukturdaten von LN604	246
E.11 Die cAMP-response-Tests für andere Melanocortin-Rezeptoren	248

C Schemenverzeichnis

1.1	Der Mechanismus der C–H Aktivierung	4
1.2	Reaktionen nach Corey	5
1.3	Die Monoarylierung von Alanin	6
1.4	Die sequentielle Alkylierung von Alanin	7
1.5	Die C–H Aktivierung von Prolinderivaten	7
1.6	Die sequentielle Arylierung Alanins nach Yu 2014	8
1.7	Die sequentielle Arylierung Alanins nach Yu 2015	9
1.8	Die Arylierung Alanins nach Yu 2017	9
1.9	Die sequentielle C–H Funktionalisierung Isoleucins	10
1.10	Die Transformation von Threoninderivaten	11
1.11	Die Darstellung eines Prolinderivats ausgehend von Leucin	12
1.12	Die Boc-Aktivierung von Amiden	13
1.13	Die 8AQ-Abspaltung nach Maulide	13
1.14	Die 8AQ-Abspaltung nach Ohshima	14
1.15	Der Mechanismus der Ni-katalysierten Alkoholyse von 8AQ-Amiden	14
1.16	Die Abspaltung von 8AQ-Amiden nach Chen	15
1.17	Die Darstellung des Celogentin C	16
1.18	Die Darstellung des Hibispeptin A	17
1.19	Die Darstellung des Mannopeptimycin α	18
1.20	Die Darstellung des Streptid	19
1.21	Die C–H Funktionalisierung von Peptiden nach YU	20
1.22	Die C–H Funktionalisierung von Peptiden nach ACKERMANN	21
1.23	Die C–H Funktionalisierung von Peptiden nach LAVILLA	21
1.24	Die Peptidzyklisierung nach ALBERICIO und WANG	22
1.25	Der Dawson-Linker zur Peptidligation und C-terminalen Modifikation	30
3.1	Die Synthese des Abu-Derivats für die C–H Aktivierung	34
3.2	Die Synthese des Histidinedukts für die C–H Aktivierung	34
3.3	Die Synthese des Lys(Cbz)-Derivats für die C–H Aktivierung	35
3.4	Die Synthese des Lys(Phth)-Derivats für die C–H Aktivierung	35

3.5	Die C–H Aktivierung von Phenylalanin nach Yu	36
3.6	Die C–H Aktivierung von Alanin nach Yu	36
3.7	Die sequentielle C–H Aktivierung von Alanin zum Cherrylin-Baustein	37
3.8	Die sequentielle C–H Aktivierung von Alanin zu den Yxf-Diastereomeren	38
3.9	Die misslungene C–H Aktivierung verschiedener Derivate	39
3.10	Die Synthese des Methylphenylalanins als Fmoc-Baustein	42
3.11	Die Synthese von Phth-Dip-OMe	43
3.12	Die alternative Abspaltung des Methoxyamids	43
3.13	Die Synthese von Phth-Trp(Boc)-8AQ	44
3.14	Die Racemisierung von α -Aminosäuren	45
3.15	Die Kupplung von 8AQ mit Phe und Ala	45
3.16	Die Kupplung von 8AQ mit Cbz-Ala-OH	46
3.17	Die Indoylierung von Phth-Ala-8AQ	47
3.18	Die Indoylierung von Phth-Phe-8AQ	49
3.19	Die Arylierung von Phth-Trp(Boc)-8AQ	50
3.20	Die Arylierung von Cbz-Pro-8AQ	51
3.21	Die Arylierung von Phth-Lys(Cbz)-8AQ	54
3.22	Die Arylierung von Phth-Abu-8AQ	55
3.23	Die Methylierung von Phth-Trp(Boc)-8AQ	56
3.24	Die versuchte Abspaltung des 8AQ-Auxiliars	57
3.25	Die versuchte Abspaltung des 8AQ-Auxiliars am Phth-Wrf(Bn)-8AQ	57
3.26	Das Konzept der Amidaktivierung von 8AQ-Amiden	58
3.27	Die vorläufige Aktivierung des 8AQ-Amids und dessen Hydrolyse	59
3.28	Die HE-Reduktion von Phth-Wrf(Boc)-8AQ	60
3.29	Das Konkurrenzexperiment zwischen Phth-Phe-8AQ und Chinaldin	61
3.30	Die Disproportionierungsreaktion des HE	61
3.31	Das screening der HE-Reduktion	62
3.32	Die HE-Reduktion von Fsp	63
3.33	Die HE-Reduktion des Tetrapeptids	64
3.34	Die Methanolyse des Aktivamids Phth-wsf(Boc)-Nbz ^{cyc}	65
3.35	Die Alkoholyse des Aktivamids Cbz-Fsp-Nbz ^{cyc}	66
3.36	Die Derivatisierung des Aktivamids Boc-Wsy(Boc,Me)-Nbz ^{cyc}	67
3.37	Die Darstellung des modifizierten Leu-Enkephalins	68

3.38 Die Ligationsversuche vom 6-Fluortryptophan-Aktivamid	68
3.39 Die Gesamtsynthese von Wsf und wrf	70
3.40 Die Gesamtsynthese von Wrf und wsf	71
3.41 Die Gesamtsynthese von Fmoc-6F-Trp(Boc)-OH	72
3.42 Die Gesamtsynthese von Fmoc-Fsp-OH	73
3.43 Die COSNAR-Methode zur Berechnung von Amidresonanzen	75
3.44 Die Synthese von GPS1574	78
3.45 Die Synthese des Bfa-Bausteins	94
6.1 Das Konzept des Indol- <i>hoppings</i>	105
6.2 Das bsf als neues Syntheseziel	106
6.3 Das Thioalbamid	107

D Tabellenverzeichnis

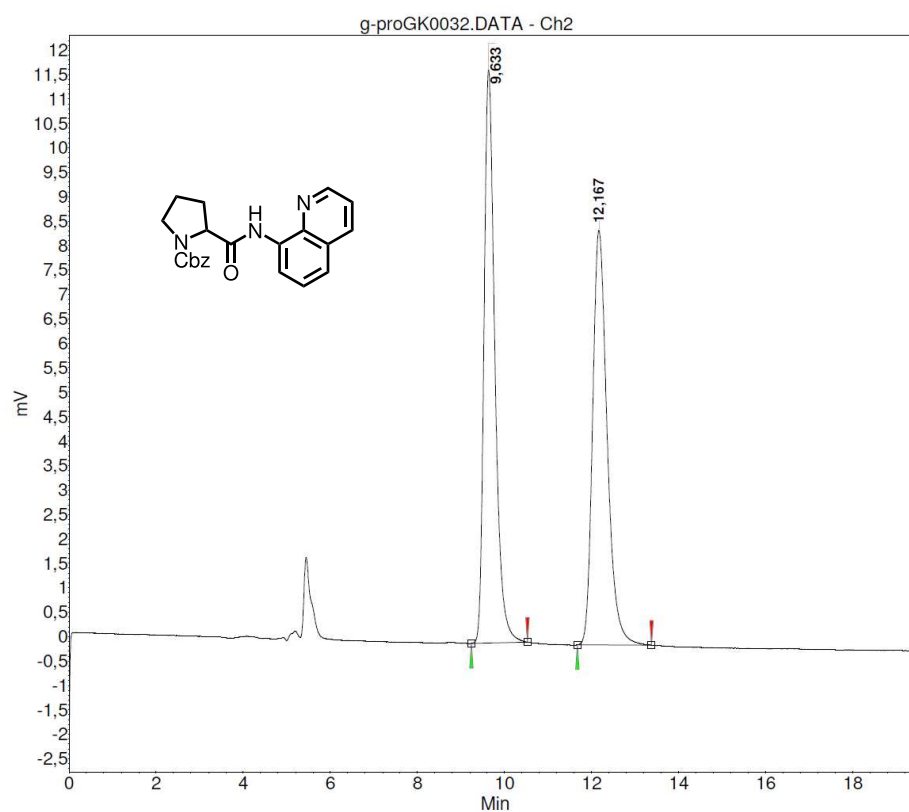
3.1	Die HE-Reduktion nach Rueping	60
3.2	Die Bedingungen des screenings der HE-Reduktion	62
3.3	Die WINKLER-DUNITZ-Parameter der Kristalle	76
3.4	Die EC ₅₀ -shifts des ACTH mit g-LNP007, 008 und 009	82
3.5	Der enzymatische Verdau der vier diastereomeren ACTH-Peptide	84
3.6	Die Resultate der biologischen Tests der Ghrelin-Peptide	86
3.7	Die Temperaturgradienten von KwFwLL-NH ₂ und KwFwLL-NH ₂	92
3.8	Die Amiddispersionen der Trp-cages	96
3.9	Die nach Wishart verwendeten CSD-Werte	97
3.10	Die chemischen Verschiebungen faltungsrelevanter Protonen	98
3.11	Die CSD-Werte der Trp-cage-Peptide	98
3.12	Die Faltungsanteile der Trp-cage-Derivate anhand charakteristischer Protonen	99
7.1	Chemische Verschiebungen von g-LNP001	173
7.2	Chemische Verschiebungen von g-LNP003	175
7.3	Chemische Verschiebungen von g-LNP006	176
7.4	Chemische Verschiebungen von g-LNP007	177
7.5	Chemische Verschiebungen von g-LNP008	178
7.6	Chemische Verschiebungen von g-GKP001	179
7.7	Chemische Verschiebungen von g-GKP002	180
7.8	Chemische Verschiebungen von g-LNP025	182
7.9	Chemische Verschiebungen von g-LNP026	183
7.10	Chemische Verschiebungen von g-LKP001	184
7.11	Chemische Verschiebungen von g-LKP002	185
7.12	Chemische Verschiebungen von g-LNP027	186
7.13	Chemische Verschiebungen von g-LNP012	187
7.14	Chemische Verschiebungen von g-LNP015	188
7.15	Chemische Verschiebungen von g-LNP011 (Trp-cage)	190
7.16	Chemische Verschiebungen von g-APP001 (Nal-cage)	192
7.17	Chemische Verschiebungen von g-APP002 (Bfa-cage)	194

7.18 Chemische Verschiebungen von g-LNP013 (<i>Wrf-cage</i>)	196
7.19 Chemische Verschiebungen von g-LNP024 (<i>Wsf-cage</i>)	198
7.20 Chemische Verschiebungen von KwFwLL-NH ₂	199
7.21 Chemische Verschiebungen von K-wsf-FwLL-NH ₂	200
E.1 Die Kristallstrukturdaten von LN142	236
E.2 Die Kristallstrukturdaten von LN196	238
E.3 Die Kristallstrukturdaten von LN307	240
E.4 Die Kristallstrukturdaten von LK002	242
E.5 Die Kristallstrukturdaten von LN513	244
E.6 Die Kristallstrukturdaten von LN604	246

E Anhang

E.1 Chirale HPLC-Daten der Bausteine

Die Chromatogramme der chiralen HPLC der acyclischen Aminosäuren sind veröffentlicht.^[26]



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	9.633	50.79	11.7	3.4	50.790
2	UNKNOWN	12.167	49.21	8.5	3.3	49.210
Total			100.00	20.2	6.6	100.000

Abbildung E.1: Das Chromatogramm des racemischen Prolins **193** mit der chiralen Säule Chiralpak IB, Hexan/iPrOH 50:50, *flow* = 0.7 ml/min.

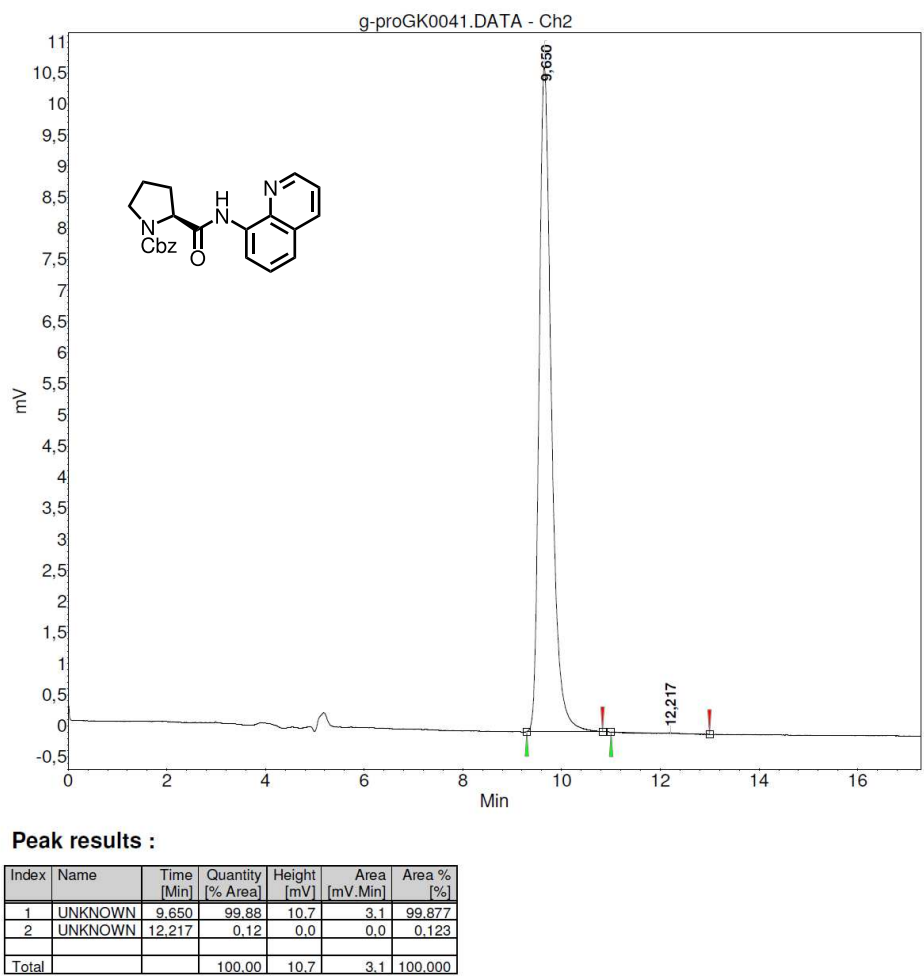


Abbildung E.2: Das Chromatogramm des L-Prolins **110** mit der chiralen Säule Chiralpak IB, Hexan/iPrOH 50:50, *flow* = 0.7 ml/min.

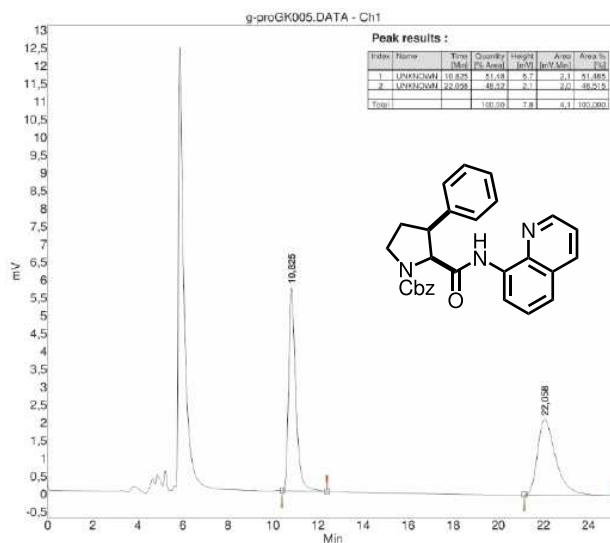


Abbildung E.3: Das Chromatogramm des racemischen Fsp **197** mit der chiralen Säule Chiralpak IB, Hexan/iPrOH 50:50, $flow = 0.7$ ml/min.

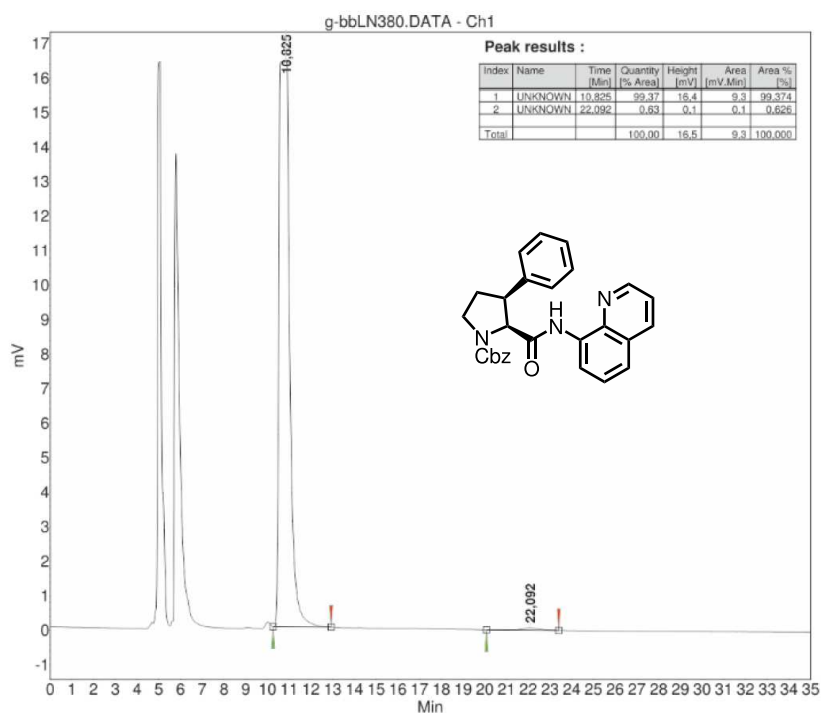


Abbildung E.4: Das Chromatogramm des L-Fsp **115** mit der chiralen Säule Chiralpak IB, Hexan/iPrOH 50:50, $flow = 0.7$ ml/min.

E.2 Kristallstrukturdaten

Die atomaren Koordinaten sind entweder veröffentlicht^[26] oder auf dem Server des AK GEYER hinterlegt.

LN142

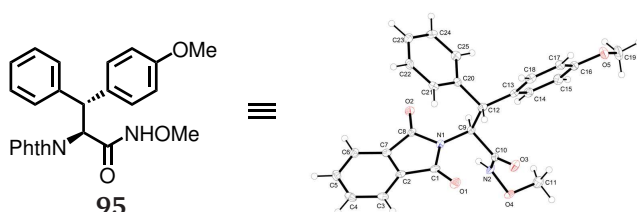


Abbildung E.5: Die Kristallstrukturdaten von LN142

Tabelle E.1: Die Kristallstrukturdaten von LN142

Identification code	ln142	
Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.390 x 0.065 x 0.040 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 12.298(3) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 5.4805(16) Å	$\beta = 95.882(6)^\circ$.
	c = 15.083(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1011.2(5) Å ³	
Cell determination	9952 peaks with Theta 2.3 to 25.2°.	
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅	
Formula weight	430.44	
Density (calculated)	1.414 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹	
F(000)	452	

Data collection:

Diffractionmeter type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	110(2) K
Theta range for data collection	2.253 to 25.338°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -6 ≤ k ≤ 6, -18 ≤ l ≤ 18
Data collection software	Bruker Instrument Service v4.2.9
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	35332
Independent reflections	3707 [R(int) = 0.0844]
Completeness to theta = 25.125°	99.9 %
Observed reflections	3414[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	3707
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Flack parameter (absolute struct.)	0.1(4)
Largest diff. peak and hole	0.187 and -0.191 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	difmap, mixed
Programs used	XT, VERSION 2014/4 SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014) shelXle (C.B. Huebschle, rev 740) DIAMOND (Crystal Impact)

Data / restraints / parameters	3707 / 1 / 295
Goodness-of-fit on F ²	1.031
R index (all data)	wR2 = 0.0774
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0312

LN196

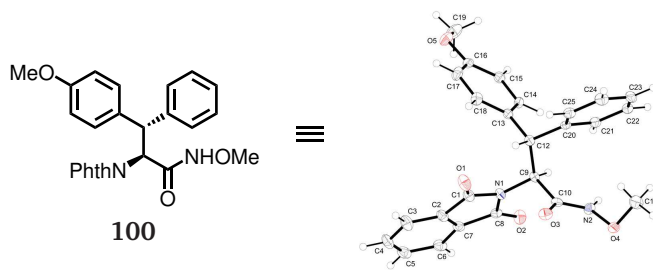


Abbildung E.6: Die Kristallstrukturdaten von LN196

Tabelle E.2: Die Kristallstrukturdaten von LN196

Identification code	ln196	
Habitus, colour	needle, colourless	
Crystal size	0.390 x 0.065 x 0.040 mm ³	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P212121	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 8.811(7) Å	α = 90°.
	b = 14.177(8) Å	β = 90°.
	c = 17.112(10) Å	γ = 90°.
Volume	2137(2) Å ³	
Cell determination	9904 peaks with Theta 2.6 to 25.3°.	
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅	
Formula weight	430.44	

Density (calculated)	1.338 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.094 mm ⁻¹
F(000)	904
Data collection:	
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.380 to 25.255°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -17 ≤ k ≤ 16, -20 ≤ l ≤ 20
Data collection software	Bruker Instrument Service v4.2.9
Cell refinement software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015)
Data reduction software	SAINT V8.37A (Bruker AXS Inc., 2015)
Solution and refinement:	
Reflections collected	34186
Independent reflections	3853 [R(int) = 0.0304]
Completeness to theta = 25.125°	99.9 %
Observed reflections	3724 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	3853
Extinction coefficient	X = 0.0209(14)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Flack parameter (absolute struct.)	0.0(2)
Largest diff. peak and hole	0.154 and -0.136 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²

LN307

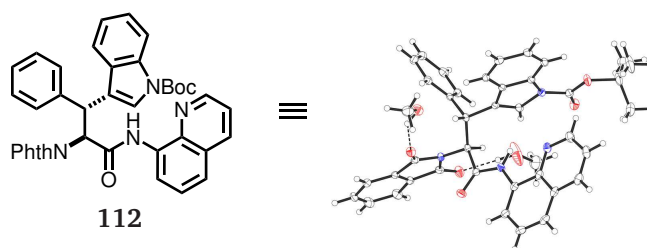


Abbildung E.7: Die Kristallstrukturdaten von LN307

Tabelle E.3: Die Kristallstrukturdaten von LN307

Identification code	LN307_0m	
Habitus, colour	nugget, colourless	
Crystal size	0.33 x 0.16 x 0.16 mm ³	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 10.5439(5) Å	$\alpha = 87.794(2)^\circ$
	b = 12.3994(5) Å	$\beta = 79.277(2)^\circ$
	c = 14.5971(6) Å	$\gamma = 68.813(2)^\circ$
Volume	1747.47(13) Å ³	
Cell determination	9945 peaks with Theta 2.3 to 27.5°.	
Empirical formula	C ₄₁ H ₄₀ N ₄ O ₇	
Moiety formula	C ₃₉ H ₃₂ N ₄ O ₅ , 2(C H ₄ O)	
Formula weight	700.77	
Density (calculated)	1.332 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.092 mm ⁻¹	
F(000)	740	

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.298 to 27.541°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)[1]
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)[2]
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Solution and refinement:	
Reflections collected	72214
Independent reflections	8041 [R(int) = 0.0359]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	6839[I > 2sigma(I)]
Reflections used for refinement	8041
Extinction coefficient	X = 0.0077(8)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[3]
Max. and min. transmission	0.99 and 0.95
Largest diff. peak and hole	0.558 and -0.429 e.Å ⁻³
Solution	dual space algorithm[4]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH riding model, OH, NH located, isotr. ref.

LK002

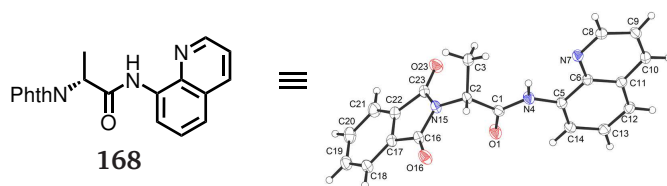


Abbildung E.8: Die Kristallstrukturdaten von LK002

Tabelle E.4: Die Kristallstrukturdaten von LK002

Identification code	LK002	
Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.45 x 0.32 x 0.28 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 7.7606(1) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 13.7989(2) Å	$\beta = 91.620(1)^\circ$.
	c = 15.3961(2) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1648.07(4) Å ³	
Cell determination	43996 peaks with Theta 3.2 to 76.2°.	
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	
Moiety formula	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	
Formula weight	345.35	
Density (calculated)	1.392 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.786 mm ⁻¹	
F(000)	720	
Data collection:		
Diffractionmeter type	STOE STADIVARI	

Wavelength	1.54178 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	4.303 to 76.065°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 17, -16 ≤ l ≤ 19
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) [1]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)[2]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016)[3] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)[4]

Solution and refinement:

Reflections collected	31167
Independent reflections	6262 [R(int) = 0.0236]
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %
Observed reflections	6209 [I > 2sigma(I)]
Reflections used for refinement	6262
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[4]
Max. and min. transmission	0.7959 and 0.4040
Flack parameter (absolute struct.)	-0.03(9)[5]
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.328 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases[6]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² [7]

LN513

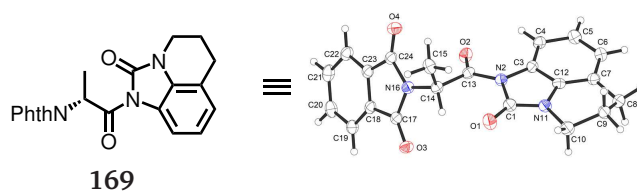


Abbildung E.9: Die Kristallstrukturdaten von LN513

Tabelle E.5: Die Kristallstrukturdaten von LN513

Identification code	LN513	
Habitus, colour	plate, colorless	
Crystal size	0.69 x 0.33 x 0.07 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.5853(4) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 7.0808(2) Å	$\beta = 96.828(4)^\circ$.
	c = 14.4608(7) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	872.85(6) Å ³	
Cell determination	18991 peaks with Theta 5.2 to 71.5°.	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	
Moiety formula	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	
Formula weight	375.38	
Density (calculated)	1.428 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.833 mm ⁻¹	
F(000)	392	
Data collection:		
Diffractometer type	STOE STADIVARI	

Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	5.189 to 71.573°.
Index ranges	-4 ≤ h ≤ 10, -8 ≤ k ≤ 8, -17 ≤ l ≤ 17
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016)[1]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015)[2]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016)[3] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016)[4]

Solution and refinement:

Reflections collected	14642
Independent reflections	3282 [R(int) = 0.0295]
Completeness to theta = 67.686°	99.4 %
Observed reflections	3030 [I > 2sigma(I)]
Reflections used for refinement	3282
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents[5]
Max. and min. transmission	0.7847 and 0.1720
Flack parameter (absolute struct.)	0.09(9)
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.192 e.Å ⁻³
Solution	dual space algorithm
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²

LN604

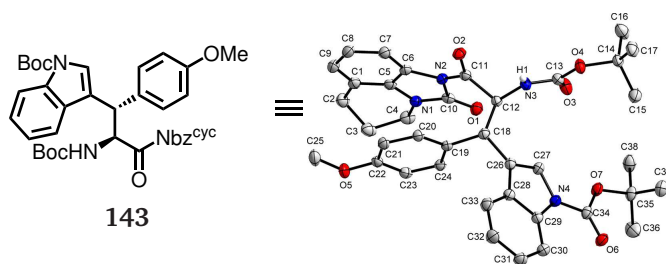


Abbildung E.10: Die Kristallstrukturdaten von LN604

Tabelle E.6: Die Kristallstrukturdaten von LN604

Identification code	LN604
Empirical formula	C ₃₉ H ₄₄ Cl ₂ N ₄ O ₇
Molar mass / g·mol ⁻¹	751.68
Space group (No.)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
a / Å	9.01570(10)
b / Å	14.81880(10)
c / Å	28.0278(3)
V / Å ³	3744.57(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc.}}$ g·cm ⁻³	1.333
μ mm ⁻¹	2.012
Color	colorless
Crystal habitus	block
Crystal size / mm ³	0.340 x 0.194 x 0.144
T / K	100
λ / Å	1.54186 (Cu-K α)
ϕ range / °	3.154 to 76.278
Range of Miller indices	-6 \leq h \leq 11 -18 \leq k \leq 17 -34 \leq l \leq 35
Absorption correction	multi-scan and numerical

Tmin, Tmax	0.2118, 0.6712
Rint, Rsigma	0.0230, 0.0142
Completeness of the data set	0.999
No. of measured reflections	43246
No. of independent reflections	7758
No. of parameters	481
No. of restraints	0
S (all data)	1.031
R(F) ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0307, 0.0317
wR(F2) ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0804, 0.0812
Extinction coefficient	0.00077(11)
Flack parameter x	0.014(4)
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}} / \text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$	0.635, -0.228

E.3 Biologische Tests der ACTH-Antagonisten

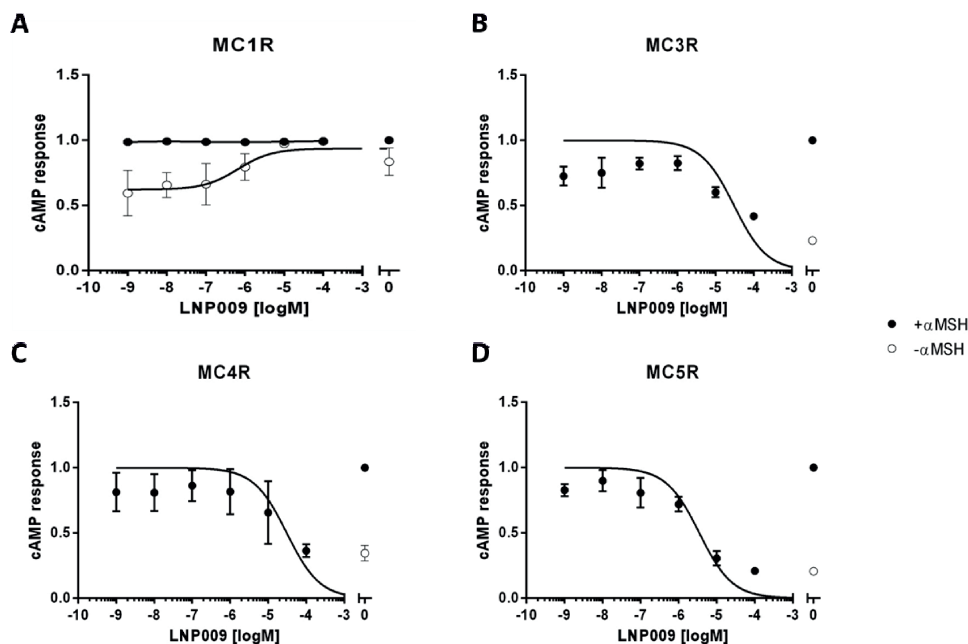


Abbildung E.11: Die cAMP-response-Tests für die anderen Melanocortin-Rezeptoren 1, 3, 4 und 5 nach der Inhibition mit g-LNP009. Die *dose-response*-Kurven von g-LNP009 für mit mc1r-, mc3r-, mc4r- und mc5r-transient transfizierten HEK293-Zellen in An- und Abwesenheit von EC_{80} -Konzentrationen von α -MSH sind gezeigt. Steigende Konzentrationen von g-LNP009 führten zu einer geringfügigen cAMP-Antwort für den MC1R, für die übrigen Rezeptoren besaß g-LNP009 keine agonistische Wirkung. Die cAMP-Antwort für MC3R- und MC4R-exprimierende HEK293-Zellen war ab einer Konzentration von $10\ \mu\text{M}$ reduziert, bei MC5R-exprimierenden Zellen ab $1\ \mu\text{M}$. Die mittleren IC_{50} -Werte für g-LNP009 bei einer EC_{80} -Konzentration von α -MSH lagen bei $30.4 \pm 0.42\ \mu\text{M}$ (MC3R), $30.8 \pm 0.41\ \mu\text{M}$ (MC4R) und $3.5 \pm 0.39\ \mu\text{M}$ (MC5R).

F Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei allen Leuten bedanken, die mich während meiner Promotion begleitet haben.

I thank Jun.-Prof. Dr. OLALLA VÁZQUEZ for being the second reviewer of my thesis. Also I want to thank you for the great time I had in your research group.

Prof. Dr. JÖRG SUNDERMEYER danke ich für die Bereitschaft der Prüfungskommission anzugehören.

Den NMR-, XRAY- und Masseabteilungen des Fachbereichs danke ich für stets zuverlässige Messungen und für ein offenes Ohr bei besonderen Fragestellungen.

Ich danke Prof. Dr. ANNETTE BECK-SICKINGER und Dr. SYLVIA ELS-HEINDL für die tolle Kooperation an den Ghrelin-Peptiden.

Dr. KATRIN KÖHLER und TINA SCHUBERT danke ich für die Kooperation zum Thema der ACTH-Peptide und die Zeit, die ihr euch für euren Besuch in Marburg genommen habt.

Prof. Dr. PAULTHEO VON ZEZSCHWITZ danke ich für die Möglichkeit mich der chiralen HPLC in seinem Arbeitskreis anzunehmen.

INA PINNSCHMIDT danke ich für die Organisation des Erasmus-Aufenthalts von Gregory. Bald kann ich dir mal einen schönen Salat kredenzen.

MARTINA PFEIFFER danke ich für diverse Chemikalienbestellungen in Abwesenheit von Susanne und für den ein oder anderen Schlag ans Bein während des Mittagessens.

CHRISTIAN HEINRICH MÜLLER danke ich für den Austausch juveniler und zeitgleich seniler Nachtgedanken zum Thema der organischen Chemie, sowie der unterhaltsamen Zeit bei der Betreuung zahlloser Praktika. Zusätzlich möchte ich mich bei Dr. SANDRA GEBHARDT, Dr. FABIAN FISCHER

Danksagung

und Dr. CHRISTOPHER BERND PFAFF bedanken, die durch die liebevolle Betreuung der Spelunke den Dienstag zu einem Highlight der Woche gemacht haben.

Besonders danke ich meinen Vertiefungs- und Bachelorstudenten LUCA LEO SCHMERMUND, GREGORY KAVALEROV, PHILIPP STEINLANDT, ARZU POYRAZOĞLU und LEONARD KERSTING für ihre aufgebrachte Motivation und Mitarbeit an den Projekten. Die Arbeit mit euch hat mir großen Spaß bereitet.

Den ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises GEYER danke ich für eine unvergessliche Zeit im Labor.

Den Korrektoren dieser Arbeit danke ich für ihre aufgebrachte Zeit und die hilfreichen Anmerkungen.

Dr. MARYNA ABACILAR danke ich für deine herzliche Art und die tolle Zeit im gemeinsamen Labor. Es ist bis heute nicht vollständig geklärt, ob du mir mehr Manieren beigebracht hast als ich dir Unmanieren.

Dr. CARSTEN AUDEL danke ich für die stets gute Organisation der organischen Praktika, deren Betreuung neben etwas Kummer vor allem viel Spaß bereitet hat. Ferner waren die Gespräche über unseren BVB immer eine gute Ablenkung.

Ich danke FABIAN DAUS für zahlreiche entspannte Mensagänge und viele Gespräche über das Leben als Mitglied des Arbeitskreises GEYER, die zur Reinigung des Geistes beigetragen haben. Außerdem danke ich dir für eine gesunde Konkurrenz beim Kartfahren.

PHILIP HORX danke ich für viele Gespräche rund um das universitäre Leben. Außerdem habe ich die produktive Zusammenarbeit mit dir immer genossen. Du hast entscheidend dazu beigetragen, meine Forschungen auf ein höheres Level zu heben.

MAXIMILIAN JUNG sei gedankt für viele äußerst amüsante Gespräche und Situationen rund um den Laboralltag. Ich bewundere bis heute deine Leidenschaft für die Betreuung von Praktikanten sowie deine Fähigkeit meine Gedanken zu lesen, wenn es um die Damen der Schöpfung geht.

Dr. ROMINA KIRSCHNER danke ich für ihre passiv-aggressive Art, die dem Arbeitskreis merklich abhanden gekommen ist. Wärst du noch hier, hätte die Verrohung der Sitten sicherlich nicht so nachhaltig stattgefunden.

DENNIS MICHAEL KLEE danke ich für die Gesellschaft im Labor in der zweiten Hälfte der Promotion, sowie für viele unpassende Kommentare unterhalb der Gürtellinie. Ich hoffe du kannst das zickige Hydroxyhistidin und alle *corresponending molecules* erfolgreich synthetisieren, ohne dabei das 3000-Teile Puzzle vom wolkenfreien Himmel zu vernachlässigen.

Ferner danke ich Dr. MATTHIAS KÖRLING, der mich bereits als Bachelorstudent erduldet. Ich habe nie verstanden, wie man trotz des andauernden Besuchs des Internetauftritts seiner lokalen Kletterhalle eine solch fundierte Forschung leisten konnte.

MICHELLE KRÜGER danke ich für ihre offene Art. Endlich gibt's auch normale Leute auf den Lahnbergen, mit denen man einfach mal ein ordentliches „MIIIIITAAAAAG“ über den ganzen Gang brüllen kann.

Ein Dank geht raus an Dr. MATTHIAS LAMPING für deine entspannte Art, die den täglichen Gang zur Mensa bereichert hat. Ferner danke ich dir für bahnbrechende Konzepte zur Einsortierung von Verbrauchsartikeln im Labor sowie für die Gespräche über die beste Tiefkühlpizza.

Dr. STEFAN LENZ danke ich für seine weltoffene Art. Ob es nun um das universitäre Leben oder um die Omi aus dem ersten Stock geht, die Gespräche mit dir waren immer eine Bereicherung des Alltags.

Dr. CHRISTOPH PRIEM danke ich für die ausdauernde Ausführung des *farmer's walks* zum Transport der Lösungsmittel in unseren Arbeitskreis. Außerdem danke ich dir für den Tripeptidbaustein.

JOHANNES REIN danke ich für einige Synthesen (von Jre063 zehre ich heute noch) und diverse Gespräche über die Playstation, die immer Lust auf den Feierabend gemacht haben.

Dr. JAN REUTZEL danke ich für die nice Gesellschaft im Labor und auf einigen Konferenzen, beson-

Danksagung

ders der ISHC. Diverse Money-Boy-Sessions im Labor haben den *swagger* außerdem fast auf eine *zillion* gebracht. Pass aber in Zukunft auf, von wem du dir ein Hotelzimmer spendieren lässt!

SUSANNE SCHELLENBERG danke ich für viele organisatorische Hilfen rund um die Promotion. Außerdem danke ich dir für die Versorgung mit fettem Fett und frisch gepflücktem Rucola.

ANDRÉ SCHMIEGEL danke ich besonders für die Freundschaft und Gesellschaft außerhalb des Labors. Mit dir rumzuhängen hat mir immer deutlich gemacht, dass es noch Beschäftigungen neben der Chemie gibt. Was das für Beschäftigungen sind und mit wem man die machen kann, weiß ich aufgrund deiner extrem diskreten Art aber auch noch nicht so genau.

Dr. ANDREAS SCHRIMPF sei gedankt für seine besonnene Art. Deine stoische Ruhe hat mich oft inspiriert, was mich vermutlich davor bewahrt hat, während des Schreibens einen *meltdown* zu erleiden. Ich kann dir außerdem sagen, dass ich es bis heute nicht geschafft habe, das Wort „Peptidpitope“ schnell fünfmal nacheinander fehlerfrei auszusprechen.

JAN-LUCA SEIPP danke ich für seine Nehmerqualitäten hinsichtlich des ein oder anderen Spruchs und für die stetige Frage, was ich überhaupt für eine Aufgabe hier oben habe. Sag es keinem, aber ich weiß es bis heute nicht.

KEVIN SEIPP danke ich für viele wertvolle Diskussionen über die C–H Aktivierung, sowie ebenfalls für seine Nehmerqualitäten hinsichtlich vieler unpassender Kommentare. Die scheinen wohl in der Familie zu liegen. Dir hätte ich gerne meine Forschung vererbt, aber ich bin sicher, dass du auch in Mainz den nächsten Schritt erfolgreich meistern wirst.

Dr. ANDRÉ WUTTKE danke ich für viele Schimpftiraden über den Laboralltag, bei denen ich heute noch vor Lachen unterm Tisch liege. Immer wenn du besinnlich deinen Kaffee umgerührt hast, wusste ich, dass die Ruhe vor dem Sturm bald ein Ende hat.

Dr. THOMAS MICHAEL HEINTZE danke ich für die Unterstützung in fordernden Zeiten. Der Besuch Ihrer Praxis hat zu meinem persönlichen Wachstum entscheidend beigetragen.

CHRISTINA WENZ danke ich für zahlreiche Gespräche und anderweitige Hilfen. Eventuell komme

ich nochmal auf Ihr Angebot in Ihrem Garten zu campen zurück.

Meinen Freunden YODITA ASFAHA, EMRE BABAOĞLU, MATTHÄUS DRABEK, CHRISTIN GEIL, GEORG ALEXANDER RENNAR, Dr. MATHIAS SCHACHT und LARA SCHUSTER danke ich für viele Ablenkungen von der Chemie und eine unvergessliche Zeit in Marburg.

Den Oeynhausener Jungs LINUS LAWRENCE, MARTIN NEUFELD, AHMET und OSMAN ÖZCAN, FELIX SMOLETZ und ANDREAS WEBER danke ich für die langjährige Freundschaft, die einen Besuch in der Heimat immer besonders macht. In eurer Gesellschaft werde ich daran erinnert, die ganze Arbeit nicht so ernst zu nehmen.

CHRISTOPH BUSSE danke ich für die langjährige Freundschaft, die bald ihr silbernes Jubiläum feiert. Deine Besuche in Marburg haben auf jeden Fall geholfen, dass ich hier noch alle Latten am Zaun behalten habe.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, TRISTAN und JULIA, Oma MAGRET, und meinen Eltern IRIS und AXEL, bedanken. Eure bedingungslose Unterstützung hat diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht. All das, was ich euch verdanke, kann ich nicht in Worte fassen.

G Persönliche Informationen

Name:	Lennart Nicke
Geburtsdatum:	21.04.1991
Geburtsort:	Minden
Nationalität:	Deutsch

H Erklärung

Ich, LENNART NICKE, erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

„Die Synthese von β,β -Diaryl- α -Aminosäurehybriden zur Modifikation von Peptidhormonen“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in vorliegender oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Ort, Datum

Lennart Nicke